

UNIVERSITE DE PARIS VI
FACULTE DE MEDECINE — SAINT-ANTOINE

ANNÉE 1971

THÈSE

N°

54

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Alain, Henri, François HARLAY

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 26 Novembre 1945, à Paris (XIV^e)

Présentée et soutenue publiquement le

197

POLYADÉNOMATOSE ENDOCRINIENNE

UN CAS RÉCENT

Président : M. PERRAULT, Professeur

PARIS — 1971

UNIVERSITE DE PARIS VI
FACULTE DE MEDECINE — SAINT-ANTOINE

ANNÉE 1971

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Alain, Henri, François HARLAY

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 26 Novembre 1945, à Paris (XIV^e)

Présentée et soutenue publiquement le

197

POLYADÉNOMATOSE ENDOCRINIENNE

UN CAS RÉCENT

Président : M. PERRAULT, Professeur

PARIS — 1971

UNIVERSITE DE PARIS
FACULTE DE MEDECINE - ANATOMIQUE

THÈSE

LE DOCTORAT EN MEDECINE

ANALYSE DE LA THÈSE DE M. H. H. H.

POLYADENOMATOSE ENDOCRINIENNE



U N I V E R S I T E D E P A R I S V I

F A C U L T E D E M E D E C I N E S A I N T - A N T O I N E

-:-:-:-:-

Professeurs titulaires .

MM.	ANDRE R.	Hématologie
	BRISSAUD H.	Pédiatrie
	BROCARD R.	Médecine
	BUGNARD L.	Biophysique
	CAROLI J.	Médecine
	CERBONNET G.	Chirurgie
	CHERIGIE Ed.	Radiologie
	CHIGOT P.L.	Chirurgie infantile
	CONTE M.	Médecine
	DAGUET L.	Bactériologie
	DEBRAY J.	Médecine
	FLABEAU F.	Chirurgie
	GERBEAUX J.	Thérapeutique
	GOSSET J.	Chirurgie
	HUGELIN A.	Physiologie
	LAPLANE R.	Pédiatrie
	LELORIER G.	Obstétrique
	LOEPER J.	Médecine Expérimentale - Immunologie
	LOYGUE J.	Chirurgie

MM.	MAROIS M.	Histologie
	MERGER R.	Obstétrique
	MILHAUD G.	Biophysique
	NICK J.	Neurologie
	ORCEL L.	Anatomie Pathologie
	PERRAULT M.	Médecine
	POLONOVSKI Claude	Pédiatrie
	POLONOVSKI Jacques	Biochimie
	RICHET G.	Néphrologie
	WOLFROMM R.	Médecine

Professeurs sans chaire

	BRICOUT	Bactério-Virol.
M.	CHALUT J.	Radiologie
Mme	CHAPUT A.	Stomatologie
	DUHAMEL G.	Hématologie
	GIRARD F.	Physiologie
	GOLVAN Y.J.	Parasitologie
	LESTRADET H.	Pédiatrie
	PICARD J.	Biochimie
	ROUX Ch.	Embryologie



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556015_0012

Maitres de Conférences Agrégés

MM. AKOUN G.	Médecine	MM. HERMAN D.	Médecine
ARDAILLOU A.	Physiologie	HUGUET Cl.	Chirurgie
BAUX S.	Chirurgie	HUGUIER M.	Chirurgie
BITKER M.	Urologie	JACQUILLAT Cl.	Hématologie
BOURY G.	Chirurgie	LASFARGUES G.	Pédiatrie
CATINAT J.	Médecine	LEVY V.G.	Médecine
CHEYMOL G.	Pharmacologie	MALAFOSSE M.	Chirurgie
CHOUARD Cl.	O.R.L.	MENSCH B.	Biophysique
CLOAREC M.	Médecine	MERY J. Ph.	Néphrologie
Mme COMBRISSE A.	Immunologie	Mme MIGNON Fr.	Néphrologie
CONTAMIN Fr.	Médecine	OPOLON J.P.	Médecine
COSCAS G.	Ophtalmologie	PIERON R.	Médecine
DAUTRY P.	Chirurgie	PISSARRO B.	Médecine préventive
DELIGNE P.	Anesthésiologie	POULET J.	Médecine
DOYON D.	Radiologie	RAMPINI Cl.	Biochimie
DRY J.	Médecine	RICHARDET J.M.	Pédiatrie
FOUET P.	Thérapeutique	ROLAND J.	Ana-Path.
GAUTIER H.	Physiologie	SALAT J.	Obstétrique
GRUNER	Chirurgie Infantile	SALMON Ch.	Hématologie
GUILMET Cl.	Anesthésiologie	SANTARELLI J.	Obstétrique
GUIRAUDON G.	Anatomie	WARGON H.	Médecine Expé.
PAQUELIN	O.R.L.	WEINMANN S.	Biochimie

Enseignants Associés

M.C.A. Associé - M. ELIAKIS Em.

Médecine Légale

Enseignants Contractuels

M.C.A. M. KIRSCH

Physiologie-Biochimie

A MON PERE

A MA MERE

Pour leurs sacrifices,

A MA FEMME

Pour sa collaboration patiente et silencieuse

A MES AMIS.

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Le Professeur Marcel PERRAULT

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui m'a suggéré ce travail.
En remerciement de sa
confiance.
Qu'il trouve ici l'expression
de ma profonde reconnaissance
et de ma respectueuse admiration.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ Jean DRY

Médecin des Hôpitaux

Qui m'a guidé dans ce
travail et dont les
conseils bienveillants
m'ont été précieux.
Qu'il trouve ici l'ex-
pression de ma vive
reconnaissance.

A MES MAITRES D'EXTERNAT :

Monsieur le Professeur OLIVIER,
Monsieur le Professeur BARIETY,
Monsieur le Professeur PERRAULT.

Remerciements respectueux
pour l'enseignement qu'ils
m'ont prodigué.

Nos remerciements vont également

au Professeur MAHOUDEAU

au Professeur MILHAUD

au Professeur Agrégé DOYON

et aux Docteurs BOURDARIAS

HIVET

HOLLER

KLOTZ

POILLEUX

ROLLAND

SINGER

Les remerciements vont également aux conservateurs
des Bibliothèques des centres Hospitaliers et Universi-
taires de Saint-Antoine pour leur accueil.

INTRODUCTION

ASPECTS CLINIQUES ET PARACLINIQUES

I - ASPECTS GENETIQUES

II- ASPECTS CLINIQUES

- A. L'atteinte des parathyroïdes
- B. L'atteinte pancréatique
- C. L'atteinte hypophysaire
- D. L'atteinte thyroïdienne
- E. L'atteinte surrénalienne
- F. Les atteintes associées

- a) les ulcères peptiques
- b) les tumeurs carcinoïdes
- c) phacomatoses et tumeurs nerveuses

III - ASPECTS PHYSIOPATHEOLOGIQUES

OBSERVATION PERSONNELLE

DISCUSSION ET CONCLUSION

INTRODUCTION

La polyadénomatose endocrinienne définie par l'association chez un même malade de plusieurs tumeurs endocriniennes, est d'observation clinique rare puisqu'il n'en existe qu'environ 170 cas publiés (55); ce fait contraste avec la grande fréquence avec laquelle on peut l'observer anatomiquement (1 pour 1.000 des autopsies) (19).

A propos d'un cas observé dans le Service du Pr. M. Perrault et exploré en collaboration avec le Service du Pr. D. Mahoudeau, il nous a semblé intéressant de rappeler les aspects cliniques et paracliniques de ce syndrome à la lueur de publications récentes.

En 1903 Erdheim (72) décrivait l'association d'une acromégalie et d'une hyperplasie parathyroïdienne, en 1927 Cushing et Davidoff (56) rapportaient un cas de tumeurs parathyroïdiennes associées à des tumeurs pancréatiques et hypophysaires. Lloyd en 1929 (130) puis Shelburne en 1945 (190) décrivent une association analogue. Au fur et à mesure que le syndrome a intéressé les cliniciens, ses limites se sont élargies et l'on a intégré au syndrome primitif : les ulcérations digestives, qu'elles soient en rapport ou non avec un syndrome de Zollinger-Ellison et certaines tumeurs endocriniennes à potentiel malin.

ASPECTS CLINIQUES ET PARACLINIQUES

La polyadénomatose endocrinienne est une affection de

l'adulte jeune bien qu'il en existe quelques observations avec début clinique dans l'enfance (213). Elle se rencontre avec une égale fréquence dans les deux sexes et n'épargne aucune ethnologie.

I. LES ASPECTS GENETIQUES.

Le caractère familial de l'affection a frappé tous les auteurs depuis Rossier (174) qui rapporte en 1939 les cas de deux soeurs présentant une atteinte polyglandulaire et de leur frère porteur d'un ulcère duodénal. De leur côté Huinzenga (105) et Micher (147) ont étudié l'affection chacun sur quatre générations de deux familles et Johnson (108) sur cinq générations d'une autre famille. Au total l'incidence familiale est notée dans environ 45 % des cas (10.11.17.55.58.64.107.150.219)

Le nombre des localisations tumorales varie de une à trois chez un même malade et n'atteint que rarement quatre (215). Il n'y a pas de localisation préférentielle au sein d'une famille; les lésions semblent se distribuer au hasard. En l'absence de tumeur glandulaire il n'est pas rare d'observer (à titre d'équivalent pathologique ?) une ulcération digestive. Quand l'affection est cliniquement muette il faut rechercher une anomalie biologique : hypercalcémie, glycosurie... Ce n'est souvent qu'à l'examen anatomique que le diagnostic est posé (19 147.186).

Les enquêtes génétiques ont été entreprises avec des résultats variables (105); il est admis toutefois que l'affec-

tion est transmise selon le mode autosomique par un gène dominant d'expressivité variable selon l'organe cible (160.219).

Citons en faveur de ce déterminisme génétique les travaux de Warren (216), Berdjis (20.21) et Rosen (172) qui en irradiant des rats obtiennent des polyadénomatoses semblables à celles que l'on rencontre en clinique humaine, mais jusqu'ici aucune anomalie chromosomique n'a été observée.

II' - LES ASPECTS CLINIQUES

Le début clinique est progressif, dominé au début par l'expression isolée de l'un des adénomes. La revue générale de Ballard et coll. qui rapportent 85 observations (11.126) fait ressortir l'extrême diversité des signes de début : douleurs ulcéreuses dans 21 cas (134.159), hypoglycémie dans 16 cas - (64.213), hypercalcémie dans 8 cas, anomalie du champ visuel dans 3 cas, diarrhée, hypertension artérielle (183), glycosurie (56), syndrome cushingoïde (144), coliques néphrétiques (60.68) ou acromégalie (41.69.83.86.99).

Les autres adénomes se manifestent 1 à 20 ans après le premier (11.55). Chez un malade de Vance (213) il ne s'est écoulé que deux mois entre l'apparition d'une hypercalcémie et d'une hypoglycémie.

A) L'atteinte des Parathyroïdes est fréquente, retrouvé dans 87,5% des cas par Croizier et coll. dans leur revue générale en 1970 (55). Ces tumeurs sont multiples dans 65 % des cas, atteignant plusieurs glandes (96.171), alors qu'en dehors des polyadénomatoses l'atteinte de plusieurs parathyroïdes n'

est que de 5 % (25). L'hyperparathyroïdie serait pour certains liée à une hyperglucagonémie (44) qui n'a pas toujours été mise en évidence (147).

L'atteinte parathyroïdienne est souvent associée à celle de l'hypophyse et du pancréas (syndrome de Llyod), à un cancer de la thyroïde et à un phéochromocytome (75.137.183.211) à un ulcère peptique (1.15.48) ou à un syndrome de Zollinger Ellison (69). Ces associations posent le problème de l'autonomie possible d'autres syndromes avec tumeurs endocriniennes.

La traduction clinique de l'atteinte parathyroïdienne est généralement discrète : l'ostéite fibrokystique est rare mais non exceptionnelle (55). On relève quelques observations de pancréatites aiguës (110.107). Plus fréquents sont les signes urinaires : coliques néphrétiques, infections, hématuries. En fait l'hyperparathyroïdisme est le plus souvent biologique se manifestant par une hypercalcémie parfois intermittente, une hypophosphorémie, une diminution de la réabsorption tubulaire du phosphore (25.108.197). Le régime de restriction calcique ne diminue pas la calciurie, la perfusion de calcium ne freine pas la phosphaturie, l'épreuve au phytate ne réduit pas la calciurie, le "pool" calcique est augmenté (148). Dans les rares cas où il est pratiqué le dosage de la parathormone confirme le diagnostic.

La tumeur est difficile à localiser. Rarement palpable elle est parfois mise en évidence (une fois sur deux) par

l'angiographie (34.64.180.189) et plus souvent par l'étude isotopique à la sélénométhionine (18.101.136.163) qui en permet la localisation dans 65 % des cas (46); Celle-ci n'est parfois découverte qu'à l'intervention.

B) L'atteinte pancréatique est présente 115 fois dans la revue générale de Derot et Assan en 1969 -(64), ce que confirme celle de Croisier en coll. qui l'estiment à 84 % des cas (5b). Il s'agit généralement d'adénomes langherhansiens développés aux dépens des cellules alpha 1, alpha 2 ou bêta. Parmi ces tumeurs Derot et Assan observent 83 tumeurs à cellules alpha et 32 à cellules bêta. Les adénocarcinomes ne sont pas exceptionnels (126).

a) - Les tumeurs à cellules non bêta sont des tumeurs développées aux dépens des cellules alpha 1 sécrétant de la gastrine (97.119).(137.207.212) plus rarement aux dépens des cellules alpha 2 sécrétant du glucagon (49.135.210.212). Parfois le type cellulaire alpha 1 ou alpha 2 ne peut être précisé (73). D'une façon générale elles se traduisent par un diabète ou par des troubles digestifs tels que :

- le syndrome de Zollinger-Ellison. Décrit en 1955, celui-ci comprenait à l'origine des ulcérations digestives et une hypersecretion gastrique acide (204). Plus tard la diarrhée a été intégrée au syndrome (70.71). Croisier et coll. l'observent dans 59 % des cas.

Les ulcérations digestives sont souvent multiples (49 % des cas), récidivantes, duodéno-jéjunales plus que gas-

triques ou œsophagiennes. La douleur ulcéreuse est volontiers typiques, les vomissements fréquents (25 % des cas pour Ellison). Ces ulcères résistent au traitement médical et se compliquent dans 75 % des cas d'hémorragies ou de perforations souvent révélatrices (29.45.61.135.170).

L'hypersecrétion gastrique est considérable, persistant même la nuit, en rapport, ainsi que les ulcérations digestives, avec la sécrétion de gastrine ou de substance "gastrin-like" par la tumeur (8.9.24.197). L'acidité de la sécrétion gastrique est importante, dépassant 80 meq/l, non modifiée par l'administration d'histamine (36.49.55.66.143.150).

La diarrhée est fréquemment associée (45 % des cas) (42). Elle serait en rapport avec les sécrétions de gastrine et de sérotonine, peut-être également de sécrétine (42). Parfois il y a stéatorrhée (55.59). Les pertes hydro-électrolytiques et protidiques peuvent être intenses et poser au médecin un problème de réanimation.

Dans 10 % des cas la diarrhée chronique semble isolée et c'est la recherche de son étiologie qui fait pratiquer un tubage gastrique (53); les radiographies confirment le diagnostic en montrant : un important liquide de stase, une hypertrophie des plis de la muqueuse et des images de duodéno-jéjunite (55.186).

La tumeur pancréatique responsable est développée aux dépens des cellules alpha I des ilots de Langerhans. Elle est souvent multiple, localisée au niveau du corps ou de la queue

de la glande, parfois dans la paroi duodénale ou gastrique. On observe parfois une hypersecretion de glucagon par ces tumeurs (122). Dans 37 % des cas elles sont malignes.

- le syndrome de Verner et Morrison a été individualisé en 1958 et associe une diarrhée chronique, une hypokaliémie franche (37.114), une acidose modérée et une hypoprotidémie (12 151.203.214). Fait important la sécrétion gastrique est de volume normal ou diminué, l'acidité faible ou nulle (27.94.133.139. 153.165.) Une diminution de la tolérance glucidique et une hypercalcémie fréquente chez ces malades ont fait supposer qu'il s'agissait d'une tumeur sécrétant du glucagon, ce que rend plausible la normalisation de ces stigmates biologiques après ablation de la tumeur, mais que ne confirme pas toujours le dosage de l'hormone quand il est pratiqué.

La tumeur est généralement unique, volumineuse, siégeant au niveau de la queue du pancréas, son potentiel malin est indiscutable dans 3 des 10 cas publiés.

- la maladie de Ménétrier correspond à une hypertrophie adénomateuse de la muqueuse gastrique décrite en 1888 et qui doit être distinguée de la polypose gastrique diffuse. Il s'agit d'une maladie rare, souvent associée à une polyadénomatose endocrinienne : Kerney observe 3 polyadénomatoses parmi 20 cas de maladie de Ménétrier (79.186). Le diagnostic est posé grâce au transit gastro-duodéal qui montre d'énormes plis muqueux (38.62.) La gastroscopie révèle un aspect cérébroïde de la muqueuse, la biopsie gastrique montre une hypertrophie des

glandes (39). Des formes de passage avec la polypose gastrique diffuse ont été décrits et dans certains cas existent des signes de cancérisation (145).

b) - Les tumeurs à cellules bêta : l'hypoglycémie en est la traduction habituelle (4.209) qu'il s'agisse d'une hyperplasie langerhansienne, d'un adénome ou d'un adénocarcinome. Ces trois types de proliférations pouvant par ailleurs se succéder à quelques années d'intervalle comme dans l'observation de Vance (213)

Cliniquement il s'agit le plus souvent de petits signes d'hypoglycémie : sensation de malaise général, faim, angoisse, céphalées, sueurs... ailleurs la symptomatologie est plus alarmante : pertes de connaissance, état confusionnel, crises comitiales (116) accidents moteurs déficitaires, coma... et l'on retrouve parfois ces malades en milieu neuro-psychiatrique (4.64).

L'hypoglycémie organique est facilement affirmée : la glycémie est constamment basse, l'épreuve de Conn et Seltzer est mal tolérée, les épreuves au tolbutamide et à la leucine s'accompagnent d'une chute profonde de la glycémie dont la remontée est lente et incomplète, enfin l'insulinémie est trop élevée par rapport à la glycémie (2.4.).

La localisation de la tumeur fait appel à l'artériographie sélective coeliaque et mésentérique supérieure (30.157.205 en un ou deux temps et à la cartographie isotopique du pancréas à l'érythrosine B ou à la sélénométhionine (23.205).

- l'hyperplasie langherhansienne est rare (2% des cas) souvent associée à un adénome langherhansien qu'il faut toujours rechercher, caractérisée histologiquement par une augmentation du nombre et de la taille des îlots de Langherhans.

- l'adénome langherhansien insulinosecréteur est une tumeur bénigne responsable de grands accès hypoglycémiques. Parmi 112 adénomes à cellules bêta Huizenga (105) observe 13 ulcères digestifs en l'absence de syndrome de Zollinger-Ellison.

La tumeur est souvent multiple (92 % des cas), de petite taille, siégeant au niveau du corps ou de la queue du pancréas, parfois au niveau de l'estomac, de la vésicule ou du duodénum. Dans les cellules de la tumeur on observe de nombreuses granulations qui contiendraient non pas de l'insuline mais de la pro-insuline (Sendrail, Williams et Lacy) (118). A la périphérie de la tumeur les cellules alpha 2 prolifèrent et se montrent riches en glucagon (159.134).

- le carcinome langherhansien est une tumeur plus rare (21 % des cas), métastasant volontiers vers le foie et les ganglions.

C) L'atteinte hypophysaire au cours des polyadénomatoses endocriniennes est moins fréquente que celle des parathyroïdes ou du pancréas : 14 cas dans la revue de Derot et Assan; elle est estimée à 50 % des cas par Croisier et coll. Il s'agit soit d'adénomes éosinophiles avec acromégalie d'apparition tardive (12 des 18 adénomes de Moldawer) ou avec syndrome galactorrhée-aménorrhée dont 3 cas sont rapportés par Danowski, Lin-

quette (138) et Fromantin (82), soit d'adénomes chromophobes avec insuffisance hypophysaire (66.40) ou de tumeurs amphophiles (176). La post-hypophyse est généralement respectée : un seul cas en est publié (11). Le taux des différentes stimulations hypophysaires est généralement normal (55).

Quelle que soit la nature de la tumeur les signes compressifs sont souvent précoces ou révélateurs : hémianopsie bitemporale, céphalées. Ailleurs ce sont les radiographies du crâne qui en permettent le diagnostic (160.208).

Si les associations d'atteintes thyroïdiennes et surrenaliennes aux trois précédentes ne sont pas très fréquentes, il semble toutefois qu'il ne s'agisse pas d'un hasard (54.138.211) aussi en rappellerons-nous l'essentiel :

D) L'atteinte thyroïdienne est peu fréquente, Assan n'en retrouve que 12 cas dans la littérature; la bénignité de ces tumeurs est la règle (125), la malignité l'exception (5 cas pour Croisier). Mais ces cancers sont très particuliers : il s'agit de cancers médullaires de la thyroïde (cancers à stroma-amyloïde) (156) uniques ou multiples (57.225) s'accompagnant parfois d'hyperthyroïse (6.26.120.138.142.165.211). Histologiquement ces tumeurs sont développées aux dépens des cellules para-folliculaires. Ces cellules argentaffines, donnent à la tumeur un aspect proche de celui des carcinomes langherhansiens (66). Elles sécrètent de la thyrocalcitonine (89.148.211). De fait on trouve au niveau de la tumeur une sécrétion importante de thyrocalcitonine (202), parfois de sérotonine et de prosta-

glandines. L'exploration des malades porteurs de telles tumeurs ne montre pas d'hypocalcémie, mais la calcémie est instable dans la journée, l'absorption de calcium par l'intestin est accrue.

La sécrétion de sérotonine par la tumeur pourrait être responsable du syndrome de "flush" et de la diarrhée chronique présente dans 8 cas sur 14 (66) chez certains de ces malades (225).

Le caractère familial de ces cancers médullaires est net. Ils s'associent volontiers à des phéochromocytomes bilatéraux réalisant le syndrome de Cipple dont il n'existe que 27 cas publiés (110.129.138.182.184.192.211). Ils peuvent également s'associer à une tumeur parathyroïdienne et cortico-surrénalienne (195), à un adénome parathyroïdien et à un phéochromocytome (75.182) ou à des tumeurs nerveuses.

E) L'atteinte surrénalienne est peu fréquente : 15 cas d'atteinte cortico-surrénale dans la revue de Derot et Assan. Le plus souvent il s'agit d'une tumeur de la médullaire (phéochromocytome) se manifestant par une hypertension artérielle paroxystique ou permanente (13.135.182). La tumeur est volontiers bilatérale (21 cas sur 27 dans la revue de Assan), souvent associée à des tumeurs nerveuses (13.84.106.201) ou endocriniennes. Contrairement aux phéochromocytomes habituels ceux-ci sécrètent à la fois des catécholamines et de la sérotonine (66).

L'atteinte familiale est notée dans 9 cas par Assan.

Moins souvent l'adénome se développe aux dépens de la

corticale de la glande et se manifeste par un syndrome de Cushing (12.31.74.132.213) ou par un hyperaldostéronisme que Ballard n'observe qu'une seule fois (109). Parfois la tumeur se développe aux dépens de la corticale et de la médullaire (51.144).

F) Les atteintes associées. Pour terminer cette étude générale des polyadénomatoses endocriniennes signalons la fréquence non négligeable avec laquelle on rencontre certaines lésions en marge du syndrome classique, soit isolément chez des membres d'une famille atteinte de polyadénomatose, soit en association avec l'une des atteintes que nous venons de voir.

a) - Les ulcères peptiques sont signalés 71 fois dans la revue de Assan et ce en dehors de tout syndrome de Zollinger-Ellison (1.16.76.77.95.154.174.199.220.223). Ils se rencontrent plus souvent chez l'homme que chez la femme, siègent au niveau du duodéno-jéjunum et se compliquent d'hémorragies ou de perforations. Ils sont présents dans 50 % des 34 polyadénomatoses colligés par Roth (138). Schmidt a trouvé dans une même famille une polyadénomatose existant chez trois soeurs, un adénome parathyroïdien chez un de leurs frères et des ulcères peptiques chez deux autres frères (187).

b) - Les tumeurs carcinoïdes sont de petites tumeurs parfois associées à une polyadénomatose endocrinienne: Croisier en signale 9 cas dans la littérature associés à une atteinte glandulaire (32.85.98.104.188.193.218.224). Elles sont le plus souvent localisées au niveau des bronches (2 cas), de l'estomac

(1 cas), du duodénum (2 cas) ou de l'iléon (3 cas) et secrètent de la sérotonine et de la kallikréine sans doute responsables de la diarrhée motrice et du syndrome de "flush". La sécrétion de sérotonine rapproche, pour Weichert, ces tumeurs de celles de la thyroïde (91.218). Récemment on a mis en évidence quelques syndromes carcinoïdes en rapport avec une sécrétion de sérotonine par une tumeur langherhansienne de type non précisé (118). Il faut remarquer à ce sujet que plusieurs auteurs ont observé des "syndromes carcinoïdes" avec tumeurs langherhansiennes ne sécrétant pas de sérotonine mais de la gastrine (130).

Par ailleurs de tels syndromes ont été observés chez des malades porteurs de cancer médullaire de la thyroïde en dehors de toute sécrétion de sérotonine (118). Il faut peut-être rapprocher ceci des syndromes de "flush" obtenus après injection de gastrine (130).

c) Phacomatoses et tumeurs nerveuses sont parfois associées à une polyadénomatose endocrinienne, en particulier la neurofibromatose de Von Recklinghausen (52.102.113.177.194), la dysplasie fibreuse des os, la maladie de Von Hippel Lindau (35.141.167). Comme le signalent Derot et Assan, il n'est pas rare de noter chez les malades porteurs d'une polyadénomatose endocrinienne des tumeurs nerveuses telles que : neuroblastome du sympathique (103), astrocytomes (141), gliomes (14), schwannomes (44.201), hémangioblastome cérébelleux ou épendymome (100) surtout quand l'atteinte endocrinienne est thyroïdienne ou surrénalienne.

Enfin, il faut souligner la grande fréquence des lipo-

mes, généralement multiples (108), chez les malades atteints de polyadénomatoses. Ballard en observe 11 cas dans sa revue générale (11.138). L'affection semble épargner les autres glandes de l'économie puisque parmi les 169 cas actuellement publiés on n'observe que 2 atteintes testiculaires (11.80.), 1 atteinte ovarienne (200), 1 atteinte épiphysaire (86) et 2 atteintes thyroïdiques.

III - LES ASPECTS PHYSIOPATHOLOGIQUES

La cause des polyadénomatoses endocriniennes n'est pas connue et actuellement trois hypothèses sont retenues :

La première suppose qu'une même substance sécrétée par le tube digestif ou le pancréas est responsable du dysfonctionnement parathyroïdien (7), surrénalien (12.122.185.191), thyroïdien ou hypophysaire (5.149.178), voire pancréatique (124.162).

L'une de ces substances pouvant être le glucagon ou l'entéroglucagon dont on sait qu'ils stimulent les cellules bêta des îlots de Langerhans, les cellules parafolliculaires sécrétrices de calcitonine, les cellules de la médullo-surrénale et celles de l'antéhypophyse (185).

La seconde hypothèse (218) suppose que l'atteinte polyglandulaire est unicellulaire dans la mesure où les cellules constituant les adénomes sont toutes de même origine neuro-ectodermique et proches histochimiquement des cellules argentaffines que l'on trouve le long du tractus digestif et au niveau de la thyroïde (129.173.184.218).

La troisième hypothèse est celle de Vermer (219.220)

qui pense que l'éclosion des différentes atteintes est hormono-indépendante et d'origine génétique.

En fait aucune de ces trois hypothèses n'est parfaitement convainquante du fait du nombre encore très restreint d'études histochimiques précises pratiquées sur les tumeurs prélevées.

OBSERVATION PERSONNELLE

Monsieur GIL. Robert, né en juin 1931 vient consulter le 5 Novembre 1968 à l'occasion d'un épisode grippal. Au cours de la consultation, le malade fait état de malaises avec sueurs et crampes épigastriques, survenant depuis 2 ou 3 ans à distance des repas et en particulier le matin vers 11 h à moins qu'il ne prenne un "sandwich" à 10 h. Ces malaises, parfois déclenchés par l'absorption d'alcool, sont calmés par la prise d'aliments et dans ce but le malade porte sur lui du chocolat ou du sucre.

Des dosage du taux de la glycémie sont pratiqués, mettant en évidence une hypoglycémie à jeun (0,65 à 0,70 g/l. Normale : 0,95 à 1,10 g/l). Le malade est hospitalisé dans le Service du Pr. D. Mahoudeau.

A cette date l'examen clinique du malade ne montre rien de particulier; on note dans ses antécédents : des coliques néphrétiques en 1962 et un traumatisme crânien en 1967 (postérieur aux premiers malaises).

Le bilan paraclinique confirme l'hypoglycémie à jeun

FIGURE 1 : cycle glycémique

5h30	0,45 g/l	glycémie normale :
11 h	0,55 g/l	0,70 = 0,80 g/l
14 h	0,95 g/l	
17 h	0,50 g/l	

FIGURE 2 : hyperglycémie provoquée par voie orale

glycémie normale :
0,70 à 0,80 g/l

glycémie en g/l



et établit son caractère organique : la glycémie est constamment basse à jeun, la réaction glycémique aux aliments est faible au cours du cycle glycémique et de la charge orale en glucose, la glycémie est effondrée lors de l'épreuve de jeûne (fig. 1 et 2).

Un transit gastroduodénal ne montre pas d'anomalie particulière; par ailleurs on découvre une hypercalcémie à 12mg/l

Enfin et surtout on a la surprise de découvrir sur les radiographies du crâne une tumeur hypophysaire agrandissant la selle turcique dont elle effondre le plancher et grignote la lame quadrilatère. Le champ visuel est normal.

L'association d'une hypoglycémie organique, d'une hypercalcémie et d'une tumeur hypophysaire fait immédiatement évoquer le diagnostic de syndrome de Llyod et le 2 Décembre 1968, le patient est adressé au Pr. M. Perrault pour de nouvelles investigations.

L'exploration de l'hypoglycémie est complétée par une épreuve au tolbutamide, une épreuve au glucagon et une scintigraphie pancréatique à la sélénométhionine (fig 3.4). Celle-ci met en évidence un défaut de captation au niveau de la tête et du corps de la glande. En janvier 1969 une artériographie du tronc coeliaque confirme l'existence d'une tumeur de la tête du pancréas.

L'exploration du métabolisme phospho-calcique met en évidence une hyperparathyroïdie sans retentissement rénal (fig 5); il n'existe pas de lithiase urinaire visible. L'examen du

fond d'oeil en biomicroscopie décèle une cataracte coronaire bilatérale. L'origine de cette hyperparathyroïdie est rapportée à l'existence d'adénomes parathyroïdiens suspectés à la palpation, confirmés par une angiographie pratiquée le 28 Janvier 1969 et une scintigraphie qui visualisent toutes deux : un gros adénome de la parathyroïde supérieure droite et un adénome plus petit de la parathyroïde inférieure gauche.

Les rapports de la tumeur hypophysaire sont précisés par une encéphalographie gazeuse fractionnée avec tomographies : l'adénome paraît strictement intra-sellaire.

L'étude des autres glandes ne montre rien de particulier (fig 6).

Signalons l'existence chez le frère du malade, exploré de façon systématique en l'absence de tout trouble clinique, d'une hypercalcémie à 110 mg/l et d'une augmentation de la phosphaturie (1,70 g/24h). La clearance du phosphore est accrue : 17 ml/24 h. Le pourcentage tubulaire du phosphore de réabsorption est de 83 %. Les clichés de la selle turcique, le champ visuel sont normaux. Malheureusement les explorations ont été interrompues par le décès accidentel du malade. L'examen anatomique n'a pas été pratiqué.

L'hypoglycémie étant le trouble majeur chez notre malade, on envisage dans un premier temps d'intervenir sur l'adénome pancréatique après un traitement d'un mois par le diazoxyde à raison de 200 mg par jour. Ce traitement fut un échec : la

FIGURE 3 : épreuve au tolbutamide intra veineux
glycémie en g/l



FIGURE 4 : épreuve au glucagon intramusculaire
glycémie en g/l

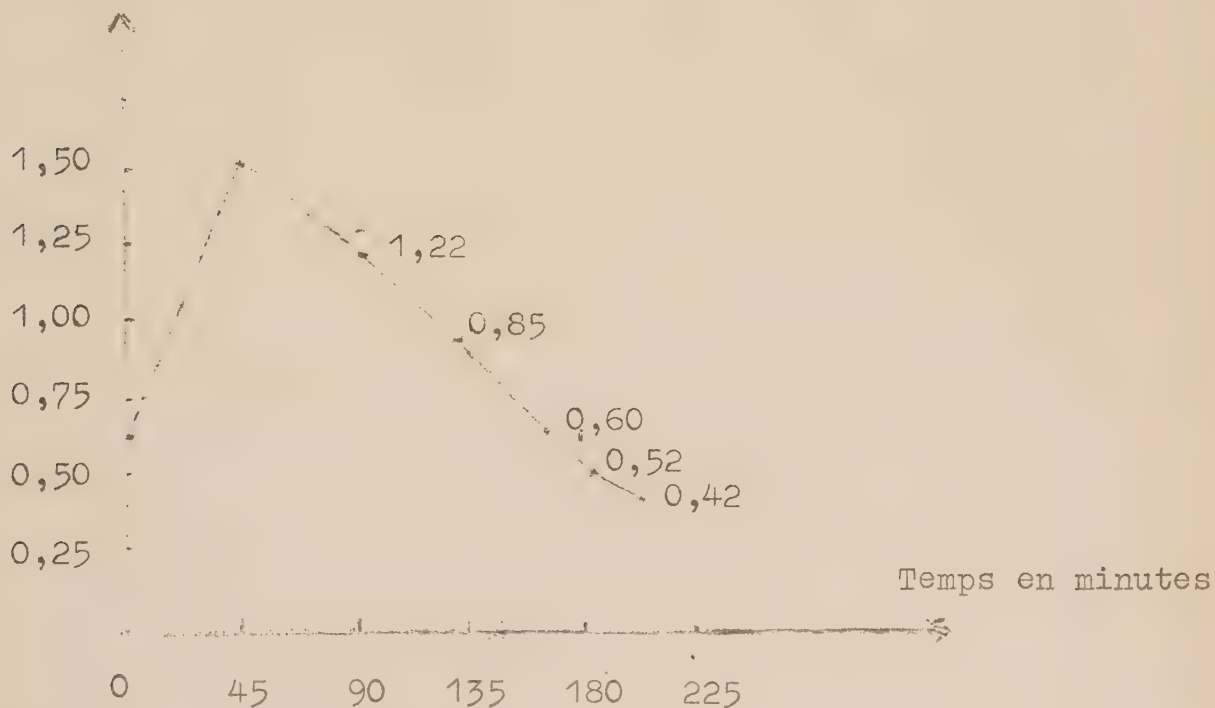


FIGURE 5 :

calcémie : 121 mg/l calciurie : 500 mg/24 h

phosphorémie : 36 mg/l Phosphaturie : 1,7g/24h

clearance du phosphore : 6,5 ml/mn

% de réabsorption tubulaire du phosphore : 70 %

calcitoninémie : 4,3 < 8,9 < 19,6 m.U.

phosphatases alcalines : 6 unités K. et A.

phosphatases acides totales : 2,3 unités K. et A.

urée : 0,20 g/l

Van Slyke : 175 % à la première heure

110 % à la deuxième heure

Clearance de la créatinine endogène : 21 ml/mn

créatinine urinaire : 0,70 g/l

cratinine sérique : 18 mg/l

culot urinaire : normal.

FIGURE 6 :

HYPOPHYSE :

TSH entre 25 et 50 unités /24h.

THYROÏDE :

pouls : 70/mn

réflexogramme achilléen : 180 à 200 mn

métabolisme basal : - 23 %

iodémie totale : 4,6 / 100 ml

iodémie hormonale : 3,6 / 100 ml

fixation de l'iode I3I: 37% à la 3e heure, 45% à la 7e, 25% à la 24e.

morphologie glandulaire normale.

SURRENALE :

tension artérielle : 12/8

ionogramme plasmatique :

chlore 108 meq / l

sodium 141 meq / l

potassium 4,5 meq / l

reserve alcaline 26 meq / l

17 céto-stéroïdes urinaires : 3,8 mg / 24h

17 hydroxy-stéroïdes urinaires : 8,4 mg/24 h.

glycémie du malade ne fut pas modifiée. L'intervention a lieu le 27 Février il s'agit d'une grosse tumeur du volume d'une orange, occupant toute la tête du pancréas, mal limitée et d'aspect malin. Le chirurgien pratique une duodéno-pancréatectomie et rétablit la continuité du tube digestif en pratiquant une anastomose gastro-jéjunale. L'exploration loco-régionale préopératoire permet de vérifier l'intégrité du foie et des voies biliaires et permet surtout la découverte d'un adénome surrénalien gauche, la surrénale droite étant par ailleurs augmentée de volume. Les suites opératoires sont simples.

L'étude histologique de la tumeur en confirme la malignité. Entre les cellules on observe par ailleurs des foyers éosinophiles en mottes, correspondant à un stockage de sécrétions dont la nature n'a pu être précisée. Un ganglion prélevé avec la tête du pancréas est massivement envahi par des cellules analogues à celles de la tumeur.

Le malade est de nouveau hospitalisé le 7 mai 1969 avant excrèse des adénomes parathyroïdiens. La glycémie est alors supérieure à 1,00 g/l sans dépasser 1 g. 20/l.

L'intervention sur les parathyroïdes a lieu le 27 Mai, le chirurgien note que la glande thyroïde est normale. L'adénome parathyroïdien gauche mesure 2 cmx1/2 cm.

L'adénome droit est plus petit. Les deux autres glandes parathyroïdes paraissent atrophiques.

Là encore les suites opératoires sont satisfaisantes, la calcémie revient à la normale (105 mg/l le 24 Mai).

Histologiquement l'adénome droit est constitué surtout de cellules acidophiles réalisant des pseudo-vésicules.

L'adénome gauche est constitué de cellules chromophobes et spongiocytaires.

Par place certains ilots cellulaires ont un aspect pseudo-thyroïdien, entourant des amas de substances colloïde peu colorable (Dr. Levame).

Le malade revu en consultation depuis deux ans est considéré comme guéri.

DISCUSSION ET CONCLUSION.

Le caractère familial de la polyadénomatosose endocrinienne, signalé dans 45 % des cas dans la littérature, se retrouve dans notre observation puisque le frère de notre malade présentait une hyperparathyroïdie.

Celle-ci est semble-t-il restée purement biologique. Le malade ne se plaignait ni de troubles urinaires, ni de douleurs osseuses.

Chez notre malade comme dans 20 % des cas dans la littérature (64.213) le début de l'histoire clinique a été dominé par des incidents hypoglycémiques. Leur traduction clinique contraste par sa discrétion avec le caractère bruyant des adénomes et carcinomes langherhansiens hors du cadre des polyadénomatoses endocriniennes (67).

L'organicité de l'hypoglycémie a été facilement mise en évidence. Il faut souligner ici l'intérêt de l'épreuve de

jeûne qui suffit habituellement à affirmer le caractère organique de l'hypoglycémie quand elle est mal supportée (Derot). C'est le cas dans notre observation dès la 24ème heure. L'hyperglycémie provoquée par voie orale et l'épreuve au tolbutamide ont confirmé les données de l'épreuve de jeûne.

Au cours de l'hyperglycémie provoquée par voie orale, la flèche glycémique est basse et retardée, le temps de retour à la glycémie initiale est allongé (figure 2). Certains auteurs observent au cours des hyperinsulinismes une courbe franchement plate (87). Lors de l'épreuve au tolbutamide la glycémie s'est effondrée, restant basse pendant plus de 2 heures (figure 3). L'épreuve au glucagon est également perturbée (figure 4). Si la flèche glycémique est de hauteur normale, le temps de retour à la glycémie initiale est raccourci; la flèche glycémique reflète le processus glycogénolytique hépatique. La modification du temps de retour à la glycémie initiale est en rapport avec la sécrétion d'insuline après stimulation par le glucagon (55.87). La discordance entre les résultats de l'hyperglycémie provoquée par voie orale, très perturbée, et l'épreuve au glucagon, presque normale, a déjà été signalée par quelques auteurs (55). La réponse glycémique faible mais prolongée après ingestion de glucose est peut-être liée à la libération par la muqueuse digestive d'entéroglucagon dont on sait qu'il est capable de stimuler les cellules alpha et bêta des ilots de Langerhans. Ainsi pourraient se concevoir l'abaissement de la flèche glycémique en rapport avec la

secrétion d'insuline par les cellules bêta et le lent retour à la glycémie initiale en rapport avec la sécrétion de glucagon. En fait l'insuffisance de nos connaissances concernant les sécrétions de l'insuline et du glucagon rend hasardeuse cette interprétation.

Le volume important de la tumeur pancréatique a permis sa localisation aussi bien par la scintigraphie que par l'angiographie. En cela notre observation paraît privilégiée. En effet la scintigraphie seule permet rarement la localisation de la tumeur, en particulier si celle-ci est de petit volume. Par ailleurs les angiographies sont souvent ininterprétables (Hepp). Dans ces conditions l'exploration chirurgicale est légitime chez les malades présentant une hypoglycémie organique dont ne peut être rendue responsable aucune tumeur insulino-sécrétrice extra-pancréatique. Malgré la localisation céphalique de la tumeur et son volume important, le cadre duodénal n'était pas modifié.

La tumeur unique était un nésidoblastome malin dont on sait la rareté. Ce type de prolifération représente 21 % des tumeurs bêta-langherhansiennes et s'accompagne habituellement de troubles hypoglycémiques graves ainsi que d'une atteinte précoce de l'état général (87). Ces deux derniers caractères ne se retrouvent pas dans notre observation.

La malignité de ces adénocarcinomes est bien connue et l'existence d'une métastase ganglionnaire chez notre malade le confirme.

L'hyperparathyroïdie de notre malade avait une traduction discrète, sans retentissement rénal, osseux ou neuropsychique. Il faut noter toutefois l'atteinte cornéenne (cataracte) et l'existence dans les antécédents du malade de coliques néphrétiques dont on peut discuter les rapports éventuels avec l'hyperparathyroïdie.

Cette discrétion de la traduction des adénomes parathyroïdiens confirme les données de la littérature (25.108.197). La localisation des adénomes tant par la scintigraphie que par l'angiographie a été facile. Ceci contraste avec les difficultés rencontrées par de nombreux auteurs. L'exploration chirurgicale a confirmé les résultats de ces deux examens.

Fait intéressant les deux adénomes ont une structure différente. L'un d'eux est constitué de tissu parathyroïdien, l'autre est remarquable par son aspect pseudo-thyroïdien. Ceci amène deux remarques importantes. Tout d'abord cette différence structurale n'est pas en faveur d'une origine réactionnelle des adénomes para-thyroïdiens dans les polyadénomatoses. D'autant que les deux glandes non adénomateuses étaient atrophiées. Enfin, l'aspect pseudothyroïdien de l'un des deux adénomes, aspect qui rappelle celui des cancers médullaires de la thyroïde, permet de supposer son développement aux dépens des cellules neuroectodermiques de Weichert (218).

Comme dans quelques observations la tumeur hypophysaire est restée muette (160.208). L'absence de tout signe de compression incite à l'abstention vis-à-vis d'elle, sous sur-

veillance du champ visuel.

La découverte par le chirurgien d'un adénome surrénalien porte à quatre le nombre des atteintes endocriniennes, ce qui est considéré comme rare (215). La nature de cet adénome n'a pu être précisée ni par l'examen clinique, ni par les examens complémentaires.

L'évolution de la maladie, jugée maintenant sur deux ans, est tout à fait satisfaisante malgré la nature maligne de la tumeur pancréatique. Il faut remarquer qu'en dépit de deux tumeurs volontiers ulcérogènes et diarrhéogènes notre malade n'a jamais présenté de troubles digestifs. Ceci explique peut-être la remarquable tolérance de la maladie dans notre observation. En effet les polyadénomatoses endocriniennes semblent mieux tolérées quand il n'existe ni troubles digestifs, ni insuffisance hypophysaires générateurs de désordres hydroélectrolytiques (55.64). A l'inverse l'existence d'un panhypopituitarisme ou d'une diarrhée chronique assombrit le pronostic vital de la maladie.

Le traitement par le Diazoxide n'a pas modifié la glycémie du malade; peut-être est-ce en rapport avec l'administration de doses trop faibles. Dans les autres observations un tel traitement a toujours élevé la glycémie des malades, mais les doses prescrites étaient sensiblement plus élevées (55.64). Quoiqu'il en soit le médicament a été bien toléré et aucun incident hypoglycémique n'est signalé pendant les quatre semaines de traitement.

Pour conclure nous voudrions revenir sur les aspects étiopathogéniques de la maladie à propos desquels plusieurs hypothèses peuvent être émises:

1°) Le couple hypothalamo-hypophysaire, directement par ses stimulines ou indirectement par le biais de modifications métaboliques peut être rendu responsable de la formation d'adénomes multiples.

On sait en effet que l'hypophyse stimule directement la thyroïde, la corticosurrénale et les gonades. Par ailleurs, l'hormone somatotrope, diabétogène, pourrait être responsable d'une réaction insulinique et d'une hyperplasie langherhansienne (47). Cette hypothèse soulève de nombreuses objections. La tumeur hypophysaire est inconstante, le taux des principales stimulines hypophysaires est généralement normal (Derot et Assan, Croisier), enfin l'aspect de la polyadénomatose est le même quelque soit le type de la tumeur hypophysaire et les tumeurs gonadiques exceptionnelles.

2°) L'éclosion des tumeurs endocriniennes pourrait se faire au hasard selon un déterminisme génétique. C'est la théorie pléiotropique de Wermer. Difficile à prouver en l'absence d'anomalie chromosomique visible, elle rend bien compte du caractère familial de l'affection et semble confirmée par les travaux de Warren (216), Berdjis (20.21) et Rosen (172). On peut reprocher à cette théorie de ne pas proposer d'explication à l'atteinte fort rare des gonades et à l'atteinte volontiers multiple des glandes parathyroïdes et bilatérales des médullo-surré-

nales. La prédilection de la maladie pour certains tissus glandulaires et le caractère multiple ou symétrique des lésions suggère l'existence entre celles-ci de rapports humoraux que n'envisage pas le premier.

3°) La théorie de Reichert propose une explication aux rapports existant entre les différentes tumeurs des polyadénomatoses endocriniennes. Selon cet auteur il existe au tout début de la période embryonnaire un contingent de cellules d'origine neuro-ectodermique qui migrent secondairement vers l'antéhypophyse, la thyroïde et les parathyroïdes, les ilots de Langerhans, la médullosurrénale, les muqueuses digestives et respiratoires. Ces cellules ne seraient autres, chez l'adulte, que les cellules claires, les cellules argentaffines et les cellules argyrophiles. Ces trois aspects ne seraient que trois stades de maturation des cellules primitives (218). De fait on observe de telles cellules dans tous les tissus glandulaires susceptibles de participer à la polyadénomatose endocrinienne. Au niveau de l'hypophyse elles sécrètent l'ACTH et la STH, au niveau de la thyroïde la calcitonine (cellules para-folliculaires), au niveau des parathyroïdes la parathormone. On les observe également dans le pancréas, sécrétant de la gastrine (cellules alpha 1), du glucagon (cellules alpha 2) et de l'insuline (cellules bêta). Dans la paroi du tube digestif elles sécrètent entéroglucagon et sérotonine; dans la médullo-surrénale elles sécrètent les catécholamines. Enfin, les cellules de Kutchinsky de la muqueuse bronchique semblent également faire partie de ce

"système" (218.).

Cette hypothèse a également été défendue par Feyrter qui parlait de "système endocrinien périphérique" ou de "système à cellules claires" et plus récemment par Pagès (215 bis).

Il existe de nombreux arguments en faveur de cette théorie :

A) Arguments histologiques.

Les cellules claires, les cellules argentaffines et les cellules argyrophiles présentes dans les tissus glandulaires participant aux polyadénomatoses sont absentes des gonades et des corticosurrénales d'origine mésodermique. Dans ces conditions on comprend assez bien la faible participation de ces glandes au processus polyadénomateux, laquelle peut être envisagée comme secondaire à une hyperactivité hypophysaire ou à un hyperinsulinisme.

Autre particularité de ces cellules : les grains de sécrétions contenus dans leur cytoplasme ont le même aspect en microscopie électronique quel que soit le tissu étudié.

B) Arguments histochimiques :

Chaque tissu endocrinien sécrète un certain nombre d'hormones dont la nature le caractérise. Il existe donc une spécialisation tissulaire. Or des études histochimiques précises mettent en évidence le caractère très relatif de la spécialisation des cellules de ce "système". C'est ainsi que même à l'état normal toutes ces cellules semblent capables de sécréter une petite quantité de sérotonine et parfois de prostaglandines. Par ailleurs il existe des analogies structurales entre les hormones

secrétées par ces cellules bien que les lieux de sécrétion soient différents. C'est le cas entre le glucagon, la sécrétine et l'entéroglucagon (123).

En pathologie la polyvalence de ces cellules devient plus nette. C'est ainsi que les phéochromocytomes développés dans le cadre des polyadénomatoses sont susceptibles de produire non seulement des catécholamines mais aussi de la sérotonine en excès. Ce qui les distingue des phéochromocytomes isolés (88).

Le rapprochement entre le "système endocrinien" de Feyrter et les tumeurs responsables de syndromes paranéoplasiques s'imposait. Dans les deux cas les productions hormonales sont de même nature. Il s'est avéré que les cellules des tumeurs anaplasiques bronchiques et thyroïdiques avaient de nombreux points communs, en microscopie optique et électronique, avec les cellules de Feyrter (215 bis).

Tout ceci semble prouver l'existence d'un groupe cellulaire d'origine neuroectodermique responsable après migration loin de la crête neurale, des sécrétions hormonales peptidiques. Cette migration n'a pas été démontrée, mais on peut la concevoir voisine de celle des cellules sanguines primitives ou de celle des gonocytes.

Après s'être fixées à la périphérie, ces cellules acquièrent une certaine spécialisation sécrétoire. Le caractère incomplet de leur spécialisation témoignant de leur origine commune.

A la suite d'une stimulation ces cellules peuvent sécréter des quantités exagérées de l'hormone qui leur est propre ou bien retrouver leur pluripotentialité originelle.

Cette théorie qui fait de la polyadénomatose endocrinienne une maladie de système n'exclut pas un déterminisme génétique congénital ou acquis. Complétée par la théorie de Wermer elle propose une explication cohérente à ce que nous savons de la maladie, sauf en ce qui concerne l'inégale participation des différents tissus au processus adénomateux.

4°) Les rapports fonctionnels existant entre la muqueuse digestive et le pancréas ont permis à Lawrence de décrire un "axe entéroinsulaire". La muqueuse digestive, en particulier duodénale et jéjunale, sécrète de la sérotonine et de l'entérogluca-gon (97b. 123). Ces deux substances sont capables d'agir sur les ilots de Langherhans et d'augmenter les sécrétions d'insuline, de glucagon et de gastrine. Directement ou non ces trois hormones peuvent stimuler l'antéhypophyse les cellules parafolliculaires de la thyroïde, les parathyroïdes et les médullosurrénales.

Les ilots de Langherhans peuvent donc théoriquement être à l'origine d'une polyadénomatose endocrinienne. Par ailleurs on sait que l'hormone somatotrope augmente les sécrétions de sérotonine et provoque la multiplication des cellules claires de Meyrter (117). Ceci pourrait constituer un mécanisme d'auto-entretien de la maladie.

L'intervention de l'axe entéroinsulaire dans le déve-

loppement des polyadénomatoses endocriniennes explique assez bien certains aspects de la maladie. En particulier la quasi-constance de l'atteinte pancréatique, la bilatéralité habituelle des lésions surrénaliennes : sous l'influence du glucagon en ce qui concerne les médullo-surrénales, de l'hypoglycémie en ce qui concerne les corticosurrénales.

Par ailleurs cette hypothèse est compatible avec les théories de Wermer et de Weichert qu'elle complète.

C O N C L U S I O N

Nous avons étudié dans le service du Professeur J. PENRAULT un malade atteint de polyadénomatoze endocrinienne. Cette affection familiale se caractérise par le développement simultané de plusieurs tumeurs endocriniennes chez un même malade.

L'étude de la littérature met en évidence que les glandes intéressées par la maladie sont par ordre de fréquence décroissante : les parathyroïdes, le pancréas endocrine, l'anté-hypophyse, la thyroïde et les surrénales. Les manifestations cliniques de l'affection sont généralement dominées par des troubles digestifs ou des accidents hypoglycémiques. Bien souvent les tumeurs sont cliniquement muettes et leur existence suspectée devant un ensemble de perturbations biologiques.

Dans notre observation le caractère familial de la polyadénomatoze est net, le frère du malade présentait une hyperparathyroïdie. Chez notre malade l'affection a été découverte au cours de l'exploration d'une hypoglycémie. Divers examens ont permis d'établir le caractère organique de cette hypoglycémie et de la rattacher à l'existence d'une volumineuse tumeur pancréatique.

Par ailleurs deux adénomes parathyroïdiens et une tumeur hypophysaire ont été découverts.

L'hypoglycémie étant le trouble majeur chez notre malade, le chirurgien est intervenu d'abord sur la tumeur pancréa-

tique. Il s'agissait d'un nésidoblastome malin.

Au cours de l'intervention l'opérateur a découvert un adénome surrénalien. Puis les deux adénomes parathyroïdiens ont été enlevés. Leur structure était différente.

Deux ans après ces interventions le malade va bien en dépit de la nature maligne de la tumeur pancréatique.

L'origine des polyadénomatoses n'est pas connue. Toutefois son caractère familial et les résultats de divers travaux permettent de penser qu'il s'agit d'une maladie de système. Le processus adénomateux intéressant les divers éléments d'un groupe cellulaire d'origine neuroectodermique décrit par Feyrter. Cette hypothèse défendue par Reichert permet de comprendre les analogies structurales et histochimiques présentées par ces tumeurs et incite à les rapprocher des proliférations responsables de syndromes paranéoplasiques.

Vu, le Doyen

LOYGUE

Vu, le Président

PERRAULT

Vu, le Recteur

MALLET

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ALBRIGHT H.L. - KERR R.C. -
Primary hyperplasia of parathyroid glands; report of a case
with coincident duodenal ulcer.
J. Am. Med. Ass., 1952, 148, 1218-1221
- 2 - APPELBYARD W.J. and coll.
Pluriglandular syndrome with hyperinsulinisme. Cardiomegaly
as a possible complication of diazoxide therapy.
Proc. Roy. Soc. Med., 1968, 61, 1357 - 1358.
- 3 - ARNOULD G. - TRIDON P. - LAURENCE P. - DUC H. -
Sur un cas d'association de phéochromocytome et de cancer
thyroïdien (syndrome de Sipple).
Presse Méd. 1967, 75, 2115 - 2116
- 4 - ASSAN R. - TCHOBRUTSKY G. -
Un cas d'adénome bêta-langerhansien hypoglycémiant et d'adé-
nômes parathyroïdiens sécrétant. Les polyadénomatoses.
Presse Méd. 1968, 76, 2259 - 2262
- 5 - ASSAN R. - ROSSELIN G. - TCHOBRUTSKY G. - DEROT M. -
Dosage radio-immunologique du Glucagon chez le sujet normal
et diabétique.
Ann. Endocr. Paris, 1966, 27, 690 - 695.
- 6 - AUSTONI M. -
Unusual case of polyendocrinopathy : acute thyro-parathyroid
intoxication.
Minerva Med. 1965, 56, 1108 - 1114.
- 7 - AVIOLI LV. and coll.
Glucagon induced hypocalcemia in man and dog.
J. Clin. Invest. 1968, 47, 3 a.
- 8 - BADER J.P. - BONFELS D. - LANDAT Ph. DUBRASQUET M. -
LAMBLING A. -
Le pouvoir sécrétagogue des urines dans le syndrome de Zol-
linger Ellison.
Rev. Int. Hepat. 1966, 16, 725 - 736
- 9 - BADER J.P. - BONFELS G. -
Le syndrome de Zollinger Ellison - Etude clinique, biologi-
que et anatomique de 10 observations
Presse Méd. 1967, 75, 53, 2709 - 2712.

- 10 - BAKER R.L. -
Familial adenomatosis of endocrine glands. Presentation of
a new family
Northw. Med. 1961, 60, 905 - 907.
- 11 - BALLARD H.S. - FRANK B. - HARSTOCK R.J. -
Familial multiple endocrine adenoma-peptic ulcer complex.
Medecine. 1964, 43, 481 - 516.
- 12 - BALLS K.F. - FISHOLSON J. - GOODMAN M. - TOUCHSTONE J.C. -
Functioning islet cell carcinoma of pancreas with Cushing's
syndrome.
J. Clin. Endocr., 1959, 19, 1134 - 1143.
- 13 - BARNARD P.J. - JACOBSON L. -
Malignant pheochromocytoma associated with argentaffinoma
and hypotensive crises. Report of a case.
Sout. Afr. J. Med. 1965, 11, 185 - 190
- 14 - BARNARD R.O. - LANG E.R. -
Cerebral and cerebellar gliomas in a case of von Recklinghan
sen's disease with adrenal pheochromocytoma.
J. Neurosurg., 1964, 21, 506 - 511.
- 15 - BARRERAS R.F. - DONALDSON R.H. -
Calcium in gastric hypersecretion, parathyroid adenoma and
peptic ulcer.
New Engl. J. Med., 1967, 276, 20, 1122 - 1124.
- 16 - BASIAN H. - ZEIMER H.D. -
Chronic recurrent peptic ulceration associated with multiple
endocrinopathies.
Ann. Surg. 1960, 152, 885 - 889.
- 17 - BECKER V. and Coll.
Werner's syndrome : hereditary endocrine polyadenomatosis.
Dtsch. Med. Wschr. 1968, 93, 935 - 940.
- 18 - BEIERWALTES W.H. -
Attempts at visualization of the parathyroid and pancreas by
photoscanning.
North. Med. 1964, 63, 771 - 776.
- 19 - BERDJIC C.C. -
Pluriglandular syndrome. Multiple endocrine adenomas in man
Report ulcerations and endocrine disease in necropsy material.
Lancet. 1952, 2, 938 - 939.

- 20 - BERDJIS C.C. -
Pluriglandular syndrome. Multiple endocrine adenomas in irradiated rats.
Oncologia, 1960, 13, 441 - 454.
- 21 - BERDJIS C.C. -
Protracted effects of repeated doses of X-ray irradiation in rats.
Exp. Molec. Path. 1963, 2, 157 - 172.
- 22 - BILIOZKI F. and Coll.
Endocrine polyadenomatosis.
Orv. Hetil., 1966, 107, 2279 - 2282 -
- 23 - BLAU I. - BENJEN I.A. -
SE 75 seleno-methionine for visualization of the pancreas by isotope scanning
Radiology, 1962, 78, 974.
- 24 - BRICAIRE H. et Coll.
Syndrome de Zollinger Ellison associé à une tumeur de la loge hypophysaire. Intérêt pratique de la recherche du P.C.U.
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris., 1966, 117, 829 - 839.
- 25 - BRICAIRE H. - JULY J. - SCHALTON G. -
Les hyperparathyroïdies, étude d'ensemble et grandes méthodes d'exploration.
Rev. Prat. 1966, 16, 177 - 194.
- 26 - BRICAIRE H. - SCHALTON G. -
Le cancer thyroïdien à stroma amyloïde.
Rev. Prat. 1969, 19, 2343 - 2355 -
- 27 - BROWN C.H. - GRILE G.J. -
Pancreatic adenoma with intractable diarrhea, hypokalemia and hypercalcemia.
J. Amer. Med. Ass., 1964, 190, 30 - 34.
- 28 - BRUNI B. -
La curva glicemica de carico endovenoso di glucagone quale sussidio diagnostico nelle malattie endocrinometaboliche.
Minerva Medica, 1966, 57, 83, 3378 - 3385.
- 29 - BULLOCK R.G. -
Report of a case of the Zollinger Ellison syndrome associated with multiple endocrine adenomas.
Med. Ann. D.C., 1963, 32, 160.
- 30 - BURKE G. - FINER J.R. - SANDLOW L.J. -
Ulcerogenic tumor of the pancreas and hyperparathyroidism.
Gastroenterology, 1964, 47, 88 - 96.

- 31 - BURKINSHAW J.H. - O'BRIEN D. - PENDOWER J. -
Cushing's syndrome associated with a cell islet of pancreas
in a boy aged 2 years.
Arc. Dis. Child. 1967, 42, 525 - 531.
- 32 - BUTE J. - BUTE R.G. - ROBERT J.J. -
Eosinophilic adenoma of the pituitary and carcinoid tumor of
the rectosigmoid.
J. Clin. Endocr. 1961, 21, 735 - 738.
- 33 - CAMERON K.H. - OGG C.S. - HARRISON A.R. -
Familial hyperparathyroidism.
Lancet 1966, 2, 1006 - 1007.
- 34 - CANIVET J. - KALMANSON D. - CARBON D. - CHIGOT P.L. -
Adénome parathyroïdien inférieur droit localisé avant l'in-
tervention par artériographie.
Presse Médicale, 1967, 46, 2329 - 2333.
- 35 - CHAPMAN R.C. - KEMPS V.E. - TAGLIAFERRO I. -
Pheochromocytoma associated with multiple neurofibromatosis
and intracranial hemangioma.
Am. J. Med. 1959, 26, 883 - 890.
- 36 - CHARBON G.A. - SEBUS J. - KOOL D.F. - HOEKSTRA M.H. -
Augmentation by Glucagon of histamine induced gastric secre-
tion.
Gastroenterology, 1963, 44, 805 - 810.
- 37 - CHARLES W.C. - COOTRANE W.A. -
Islet cell tumor of the pancreas with chronic diarrhea and
hypokalemia a recently recognized syndrome.
Canad. Med. Ass. J., 1960, 82, 579 - 586.
- 38 - CHAVI A. - PIET R. -
La polyposé gastrique diffuse.
Gazette Méd. de France, 1967, 74, 3515 - 3521.
- 39 - CHUSID E.C. - FIRSCH R.L. - COLCHER H. -
Spectrum of hypertrophic gastropathy.
Arc. Int. Ped., 1964, 114, 621 - 628.
- 40 - CINTRA A.B. - De ULHOA - De OLIVEIRA H.L. - TENUTO - RO-
LANDO - FLOSI -
Associacao de adenoma de paratireoide com hiperparatireoi-
dismo e adenoma cromofobo da hipofise persistencia de hipo-
fosfatemia apos a cura do hiperparatireoidismo.
Rev. Hôp. Clin. 1961, 6, 67 - 75.

- 41 - CLAUDE H. - BAUDOIN A. -
Etude histologique des glandes à sécrétion interne dans un
cas d'acromégalie.
C.R. Soc. Biol., 1911, 71, 75 - 78 -
- 42 - CLEATOR IGM - THOMPSON CG. - CIRCUS W. - COOLBS E. -
Bioassay evidence of abnormal secretin like activity in tu-
mors and blood in cases of "choleraic diarrhée".
Gut. 1970. 11, 206 - 211.
- 43 - CLEMMENZ E.W. -
Polyendocrinopathy and the Zollinger Ellison syndrome
Amer. Surg., 1968, 34, 256 - 262.
- 44 - CLINICOPATHOLOGIC CONFERENCE -
Multiple endocrine adenomatosis.
Amer. J. Med., 1969, 47, 4, 608 - 618.
- 45 - CLOT J.P. - CHIGOT J.P. -
Tumeurs pancréatiques ulcérogènes
Vie Médicale, 1970 - 9, 1295 - 1302
- 46 - CONEN B.D. - LUBASH G.D. - RUBIN A.L. -
Parathyroid and pancreatic adenomas.
Amer. J. Med., 1959, 26, 801 - 807
- 47 - COLLU R. - DUCHARME JR. - LEBOEUF G. -
La sécrétion de l'hormone de croissance
Union Med. Canada. 1969. 98. 1487-1502
- 48 - CONDON R.E. and Coll.
Hypercalcemic crisis and intractable gastrointestinal ulce-
ration in patient with endocrine polycystic
Ann. Surg. 1968, 167, 185 - 190
- 49 - COOK H.B. - LENNARD - JONES J.E. -
Effects of antisecretory drugs on gastric hypersecretion in
endocrine adenoma syndrome
Lancet, 1966, 2, 247 - 250
- 50 - COOKE W.T. - FOWLER D.I. - GADDIE R. - COX E.V. - MEYNEIL
M.T. - BREWER D. -
Multiple endocrine adenoma syndrome
Gut. 1960, 1, 71 - 75
- 51 - COPE O - LABBE G.P. - BAKER J.W. - BLAND E.F. -
Pheochromocytoma and adrenal cortical adenoma : report of a
case with both tumors and discussion of their relations
J. Clin. Endocr., 1952, 12, 875 - 880

- 52 - COSKEY R.L. - TRANQUADE R.E. -
Insulinoma and multiple neurofibromatosis. Report of a case
Metabolisme, 1964, 13, 312 - 318
- 53 - COSTE F. -
A propos de certaines tumeurs diarrhéogènes
Vie Médicale, 1968, 49, 7, 1303 - 1316
- 54 - CRAIN E.L. - THORN G.W. - MOORE F. -
Acromegaly with coexisting insulinomas case report.
Proc. Amer. Diabets A. - 1949, 9, 373.
- 55 - CROIZIER J.C. - AZERAD E. - LUBETZKI -
L'adénomatosé polyendocrinienne (syndrome de Wermer). A
propos d'une observation personnelle. Revue de la littérature.
Sem. Hôp. Paris, 1971, 47, 8, 494 - 525.
- 56 - CUSHING H. - DAVIDOFF L.M. -
The pathological findings in four autopsy case of acromegaly
with a discussion of their significance (monograph 22).
The Rockefeller institute for medical research, New York 1927
- 57 - CUSHMAN P. -
Familial endocrine tumors; report on two unrelated kindred
affected with pheochromocytomas, one also with multiple thyroid
carcinomas
Ame. J. Med., 1962, 32, 352 - 360.
- 58 - DANOWSKI T.S. - MATE R.F. - LONGABAUGH E.E. -
Endocrine adenomatosis (polyendocrine disease) : familial
occurrences.
Acta Med. Scand., 1962 172, 559 - 566.
- 59 - DAVIES D.R. - DEFT C.E. - WILLCOX A. -
Hyperparathyroidism and steatorrhea.
Brit. Med. J., 1956, 2, 1134-1137
- 60 - DEBRAY Ch. - BRICAIRE H. - HARDOUIN J.P. - RAUBAUD J.C. -
Adénome parathyroïdien avec lithiase rénale associée à une
adénomatosé pancréatique non insulino-gène, hypersecrétion et
ulcères peptiques récidivants.
Ann. Endocr., 1964, 25, 4, 401 - 417
- 61 - DEBRAY Ch. et Coll.
Adénomatosé polyendocrinienne. Adénomatosé pancréatique avec
ulcères peptiques récidivants (Syndrome de Zollinger Ellison
Rev. Int. Hépat., 1963, 15, 527 - 534
- 62 - DE BRUX J. - LAUTIER A. - BEDU A. -
Hypertrophie géante des plis de la muqueuse gastrique (maladie
de Ménétrier)

Presse Méd., 1966, 74, 2345 - 2550

- 63 - DEROT M. - ROCCELIN G. - TCHOBROUTSKY G. - ASSAN R. -
RATHERY M. -
Insuline Glucagon et somatotrope plasmatique dans 4 observations d'hypoglycémie par adénome langerhansien.
Marseille méd., 1967, 104, 1 - 18
- 64 - DEROT M. - ASSAN R. - KOFF A. -
Les polyadénomatoses endocriniennes. Revue générale et observation d'un cas.
Ann. Med. Intern. 1969, 4, 263 - 271
- 65 - Di GIULIO W. - MORALES JO -
The value of the selenomethionine Se. 75. in preoperative localization of parathyroid adenomas.
J.A.M.A. 1969. 209 - 1873 - 1880
- 66 - DONALDSON R.H. - VON EIGEN P.R. - DROIGHT R.W. -
Gastric hypersecretion, peptic ulceration and islet cell tumor of the pancreas : report of a case and review of the literature.
New Engl. J. Med., 1957, 257, 965 - 970
- 67 - DUDER W. and Coll.
The Zollinger Ellison syndrome in a woman with acromegaly
Endokr. Pol. 1966, 341 - 344.
- 68 - DULLEY J.A. -
Multiple endocrine adenomata with pituitary failure after hematemeses
Brit. Med. J. 1966, 2, 1066 - 1067
- 69 - DUTTA P. -
Familial multiple endocrine adenopathy (primary hyperparathyroidism and Zollinger Ellison syndrome) in two
Proc. Roy. Soc. Med., 1966, 61, 653 - 660.
- 70 - ELLISON E.H. -
The ulcerogenic tumor of the pancreas
Surgery, 1956, 40, 147-170
- 71 - ELLISON E.H. - WILSON J.D.
The Zollinger Ellison syndrome re - appraisal and evaluation of 260 registered cases.
Ann. Surg. 1964, 160, 512 - 530
- 72 - ERDHEIM J. -
Zur normalen und pathologischen histologie der glandula thyreoidea parathyroidea und hypophysis
Beitr. Path. Anat., 1903, 33, 158-203

- 73 - ESPINER E.A. - BEAVEN D.W. -
Non specific islet cell tumor of the pancreas with diarrhea.
Quart. J. Med., 1962, 51, 447 - 472
- 74 - ESCOVITZ W.E. - REINGOLD I.M. -
Functioning malignant bronchial carcinoid with Cushing's syndrome and recurrent sinus arrest.
Ann. Int. Med., 1961, 54, 1248 - 1259
- 75 - FINEGOLD M.J. - HADDAD J.R. -
Multiple endocrine tumors
Arch. Path. Chicago, 1963, 73, 449 - 455.
- 76 - FISHER E.R. - LONG J. -
Further pathologic observations on the syndrome of peptic ulcer and multiple endocrine tumors
Gastroenterology, 1960, 38, 458 - 466
- 77 - FISHER E.R. - FLANDREAU H. -
Multiple endocrine tumors and peptic ulcer.
Gastroenterology, 1957, 32, 1075 - 1094
- 78 - FRANKSON C. - HELLSTROM J. - HULTQUIST G. - PERMAN G.
Primary chief cell hyperplasia of the parathyroids and islet cell hyperplasia and adenomata of the pancreas associated with gastroduodeno-jejunal ulcer.
Acta Chir. Scand., 1960, 113, 270 - 277.
- 79 - FRAISSE H. - MELEY J. - BARIL A. - MOREL J. -
Contribution à l'étude de la maladie de Ménétrier (polyadénomatose en nappe : gastropathie hypertrophique à plis géants) et particulièrement à celle de ses aspects radiologiques. A propos de 4 observations inédites
Arch. Franc. Mal. App. Dig. 1966, 55, 777 - 796
- 80 - FRIEDMAN D. -
Chronic hypoglycemia : report of 2 cases with islet adenoma and changes in hypophysis.
Arch. Path. 1959, 37, 994-1006
- 81 - FRIEDMAN C.R. -
A gastric factor in the pathogenesis of the Zollinger Ellison syndrome
Ann. Surg. 1968, 168, 430 - 501
- 82 - FROMANTIN L. -
Une forme rare de polyadénomatose endocrinienne : association d'un syndrome aménorrhée - galactorrhée par tumeur hypophysaire et d'un adénome parathyroïdien.

Presse Méd. 1968, 76, 48, 2259

- 83 - FURBERG D. - CALTUCCI F. -
Rara sindrome fisaria : tumore ipofisario, acromegalia, ipoglicemia lesioni ulcerative gastroduodenali.
Rif. Med., 1952, 66, 673 - 677.
- 84 - GEISLER H.L. - LLOYD L.P. -
Pregnancy complicated by invasive pheochromocytoma and neurofibromatosis. Report of a case.
Obstet. Gynecol. 1963, 21, 614 - 617.
- 85 - GERBER B.C. - SHIELDS T.W. -
Simultaneous duodenal carcinoid and non B cell tumors of the pancreas : 2 tumors of high ulcerogenic potential.
Arch. Surg. Chicago, 1960, 81, 379 - 388.
- 86 - GERSTEL G. -
Über multiple Tumoren der Drüsen mit innerer Sekretion beim einem Akromegalen
Frankfurt. Z. Path. 1938, 52, 485 - 499.
- 87 - GILBERT-DREYFUS, SEBAOUN J. - DELLANT G. -
Les problèmes diagnostiques de l'hyperinsulinisme organique chez l'adulte.
Rev. Franc. Endocr. Clin. 1966. 7. 101-113.
- 88 - GILBERT-DREYFUS - RAYMOND JP. - CHOLETTE G. - SEBAOUN J.
Sur un cas exemplaire de cancer médullaire de la thyroïde avec preuves d'une sécrétion de calcitonine.
Rev. Franc. Endocr. Clin. 1970. 10. 205-219. -
- 89 - GOLDMAN A. -
The malignant nature of bronchial adenoma
J. Thor. Surg., 1949, 19, 137-148
- 90 - GOLDMAN A. - COMIER CL. -
Benign tumors of the lungs with special reference to adenomatous bronchial tumors.
Dis. Chest., 1950, 17, 644-680
- 91 - GONZALEZ - LIGLA A. - MARTINEZ M.R. - WARDLEY J.M. -
Medullary carcinoma of the thyroid : ultrastructural evidence of its origin from parafollicular cells and its possible relation to carcinoid tumors.
Amer. J. Clin. Path., 1968, 49, 512-530
- 92 - GOODMAN N.G. - GRANVILLE G.E. - LAW S.E. -
Multiple endocrine adenoma syndrome : report of a case of diabetes mellitus following subtotal pancreatectomy.
Diabetes, 1965, 12, 249 - 251.

- 93 - GOULON L. - MERCIER J. - REILLY J. - LAPORTE A. -
Carcinome langerhansien responsable d'hypersecretion gas-
trique acide, de diarrhée chronique, d'hypokaliémie sévère
avec paralysie et hypoglycémie.
Sem. Hôp. Paris, 1960, 36, 812 - 824
- 94 - GOULON L. - RAPIN M. - CHARLEUX H. et Coll.
Diarrhée aqueuse et hypokaliémie associées à une tumeur lan-
gerhansienne non insulino-sécrétante. Discussion nosologi-
que de ce syndrome avec celui de Zollinger Ellison.
Presse Médicale, 1966, 74 - 2345 - 2350
- 95 - GRAY C.J. -
Symposium : adenomas of endocrine glands and peptic ulcer
Gastroenterology, 1960, 39, 553 - 557.
- 96 - GREENBAUM D. -
Multiple familial parathyroid adenomata.
Proc. Roy. Soc. Med., 1960, 53, 903.
- 97 - GREGORY R.A. - TRACY H. - FRENCH J.L. - CIRCUS W. -
Extraction of a gastrin-like substance from a pancreatic
tumor in a case of Zollinger Ellison syndrome
Lancet, 1960, 1, 1045 - 1048
- 97 bis - GRENIER JF - GILLET M. - KACHELHOFFER J. -
Extracorporeal circulation in the intestine of dog. Eviden-
ce of an intestinal secretion of the glucagon type.
C.R. - Soc. Biol. 1969. 163. 2446 - 2449.
- 98 - GUIDA P.H. - TODD J.E. - MORE S.W. - BEAL J.M. -
Zollinger Ellison syndrome with interesting variations. Re-
port of 12 cases including 1 of carcinoid of the duodenum.
Amer. J. Surg. 1966, 112, 807 - 817.
- 99 - HADFIELD G. - ROGERS H. -
Two parathyroids tumors without osteitis fibrosa : one
associated with acromegaly.
J. Path. Bact., 1952, 35, 259 - 263.
- 100- HAGEN - VON KO - BORROWS H.S. -
Familial pheochromocytoma with ependymoma of the spinal
cord. J. - Neurosurg. 1963, 20, 600 - 604.
- 101 - HAYFIE T.M. - OTTE W.L. - BRIGER J.C. -
Visualization of a hyperfunctioning parathyroid adenoma
using SE 75 selenomethionine and the photoscanner
J. Nucl. Med., 1964, 5, 710. -

- I02 - HEALEY F.H. - LEKELATOS C.J. -
Pheochromocytoma and neurofibromatosis. Report of a case
New Engl. J. Med., 1958, 258, 540-543
- I03 - HERZHEIMER G. -
Über Tumoren des Nebennierenmarks, insbesondere das Neuro-
blastoma Sympathicum.
Beitr. Path. Anat. 1913, 57, 112-120.
- I04 - HILL D.M. - ANDERSON J. - MARKS V. -
Pluriglandular syndrome : multiple endocrine neoplasia
Proc. Roy. Soc. Med. 1967, 60, 650 - 651.
- I05 - HUIZENGA K.A. - GOODRICK W.L. - SUMMERSKILL W.H.J. -
Peptic ulcer with islet cell tumor, a reappraisal.
Amer. J. Med., 1964, 37, 564, 577. -
- I06 - HUIBLE R.L. -
Pheochromocytoma, neurofibromatosis and pregnancy
Anaesthesia, 1967, 22, 296. -
- I07 - JACKSON C.E. - BOONSTRA C.E. -
Relationship of hereditary hyperparathyroidism to endocri-
ne adenomatosis.
Amer. J. Med. 1967, 43, 727 - 734. -
- I08 - JOHNSON G.J. - SUMMERSKILL W.H. -
Kindred with multiple endocrine adenomatosis.
New Engl. J. Med., 1967, 277, 1379 - 1385
- I09 - JONES C.F. and Coll.
Polyglandular endocrine adenomatosis presenting as hyperal-
dosteronism. Patient present unusual combination of M.E. -
adenomata, peptic ulcer and aldosteronism.
R.I. Med. J., 1967, 50, 338 - 340.
- I10 - MAYL R.A. - ZAK F.G. -
Coexistent pheochromocytoma and thyroid carcinoma (Sipple
's syndrome)
J. Mount. Sinai Hosp. N.Y., 1964, 31, 476 - 486 -
- I11 - BELLY T. -
Pancreatitis and hyperparathyroidism.
Arch. Surg. 1968. 97, 267 - 274.
- I12 - KOFSTAD and Coll.-
Pancreatic tumor with intractable watery diarrhea, hypoka-
liemia, hypercalcemia, electrolyte balance studie
Canad. J. Gastroenterology. 1970, 2, 246-250. -

- II3 - KNOX J. - SLESCOR A. -
Pheochromocytoma and neurofibromatosis : adrenolytic effects of phentolamine and chlorpromazine.
Lancet, 1955, 1, 790 - 793. -
- II4 - KONSTAD J. and Coll.
Pancreatic tumor with intractable watery diarrhea, hypokalemia, hypercalcemia, electrolyte balance studie.
Scand. J. Gastroenterol. 1967, 2, 246 - 250.-
- II5 - KOLODNY H.D. - GRIBOFF S. -
Multiple endocrine adenomatosis.
J. Mt. Sinai Hosp. (NY), 1964, 31, 179 - 184. -
- II6 - KRAIER W. - IAKKINK B. -
Multiple endocrine adenomas (Allyod's syndrome) and psychomotor epilepsy.
Neurology, 1961, 11, 571 - 577. -
- II7 - LABORIT H. - JOUANY JM. - MIAUSSAT P. -
Excrétion 5-hydroxyindolacétique dans l'urine du lapin apres injection de somatotropine hypophysaire.
C.R. Soc. Biol. 1959. 133 - 549-551. -
- II8 - LACY P.E. -
The pancreatic beta cell : structure and function
New Engl. J. Med. 1967, 276, 187 - 195. -
- II9 - LAI K.S. -
Studies on gastrin
Gut. 1964, 5, 327 - 333. -
- I20 - LAMBERG B.A. - KIPATTI J. - GORDIN A. -
Chromophobe pituitary adenoma with acromegaly and TSH induced hyperthyroidism associated with parathyroid adenoma, acromegaly and parathyroid adenoma.
Acta Endocrinol. 1969, 62, 157 - 173. -
- I21 - LAWRENCE A.M. -
Glucagon provocative test for pheochromocytoma.
Ann. Int. Med., 1967, 66, 1091 - 1096. -
- I22 - LAWRENCE A.M. - FORLAND N. -
A new provocative test for pheochromocytoma.
Ann. Int. Med., 1965, 63, 905 - 906. -
- I23 - LA RENEE A.I. -
Glucagon in medecine : new ideas for an old hormone
Med. Clin. North. Am. 1970. 54. 183-189. -

- I24 - LAZARUS E.S. - VOLKS B.W. -
The effects protracted glucagon administration on blood glucose and on pancreatic morphology.
Endocr. 1958, 63, 359 - 371. -
- I25 - LEPRAT J. -
Formes cliniques des hyperthyroïdies.
Rev. Prat. 1963, 13, 2335 - 2344. -
- I26 - LEVIN M.E. -
Endocrine syndromes associated with pancreatic islet cell tumors.
Med. Clin. N. Amer. 1968, 52, 295 - 312. -
- I27 - LIEVRE J.A. -
Hyperparathyroïdie et syndromes endocriniens associés.
Entretiens de Bichat 1969, 229 - 234. -
- I28 - LINQUETTE M. - MERLANT P. -
Adénome à prolactine chez une jeune fille dont la mère est porteuse d'un adénome hypophysaire avec aménorrhée galactorrhée.
Ann. Endocr. 1967, 28, 775 - 780. -
- I29 - LJUNBERG O. - OLSENQUIST E. - STODUITA W. -
Medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma : a familial chromaffinomatosis.
Brit. Med. J., 1967, 1, 279 - 281. -
- I30 - LLOYD P. -
A case of hypophyseal tumor with associated tumor like enlargement of the parathyroids and the islands of Langerhans. Bull. Johns Hopkins Hosp., 1929, 25, 1 - 14. -
- I31 - LOGAN J.M. - BRIDGEMAN I. - ROBERTS M. -
Circulatory effects of a synthetic gastrin-like pentapeptide (I.C.I 50,123).
Lancet. 1966. I. 999 - 1000. -
- I32 - LOHRENS F.M. and Coll. -
Multiple endocrine adenomatosis presenting as Cushing's syndrome and concurrent hyperparathyroidism with massive gastric hemorrhage (case report with ACTH, parathyroid hormone and gastrin assay)
Nig. Med. J., 1968, 67, 209 - 215. -
- I33 - LOPES V. - REIC D. - CUTHA A. -
Islet-cell adenoma of the pancreas with reversible watery diarrhea and hypokaliemia.
Am. J. Gastroenterology, 1970, 53, 77 - 85. -

- I34 - LULU D.J. -
Familial endocrine adenomatosis with associated Zollinger
Ellison syndrome (Wermer's syndrome).
Amer. J. Surg., 1968, 115, 695 - 701. -
- I35 - MAC CAMRAN M. - UNGER R.H. - RECAUT L. -
A glucagon secreting alpha cell carcinoma of the pancreas.
New Engl. J. Med., 1966, 274, 1408 - 1413. -
- I36 - MAC GOWN M.G. - BELL T.K. - COYANNEO M.A.O. - FENTON
G.S.A. - OREPOULOS D. -
Parathyroid scanning in the human with selenomethionine SE
75 - Brit. J. Radiol., 1968, 41, 300 - 306. -
- I37 - MAC GUIGAN J.E. - TRUDEAU M.L. -
Elevated serum levels of gastrin in Zollinger Ellison syn-
drome.
New. Engl. J. Med., 1968, 278, 1308 - 1313. -
- I38 - MANNING P.C. - MOLNAR G.D. - BLACK B.M. -
Pheochromocytoma, hyperparathyroidism and thyroid carcino-
ma occurring coincidentally. Report of a case.
New Engl. J. Med., 1963, 268, 68 - 72. -
- I39 - MARKS I.H. - BANKS S. - LAUW J.H. -
Islet cell tumor of the pancreas with reversible watery di-
arrhea and achlorhydria.
Gastroenterology, 1967, 52, 595 - 608. -
- I40 - MARSHALL A.H.E. - TLOPER J.C. -
Pluriglandular adenomatosis of the pituitary, parathyroid
and pancreatic islet cells associated with lipomatosis.
J. Path. Bact., 1954, 68, 225 - 229. -
- I41 - MACHETER H.C. -
Pheochromocytoma, astrocytoma and neurofibromatosis in one
patient.
Brit. Med. J., 1965, 3, 1018. -
- I42 - MAURER W. -
Pituitary adenoma, hyperparathyroidism and hyperthyrosis.
Report of a case with I.E.A. with consanguinity of the pa-
tient's parents.
Schweiz Med. Wschr., 1966, 96, 536 - 542. -
- I43 - MATHIS P. - CAROLE J. - BLATTENHOF M. -
Syndrome de Zollinger-Ellison, à propos de deux observa-
tions. Rev. Méd. Malad. Foie, 1953, 33, 87 - 98. -

- I44 - MATHISON D.A. - WATERHOUSE J.A. -
Cushing's syndrome with hypertensive crisis and mixed adrenal cortical adenoma pheochromocytoma (cortico medullary adenoma)
Am. J. Med., 1969, 47, 4, 635 - 641. -
- I45 - MENETRIER P. -
Des polyadénomatoses gastriques et de leurs rapports avec le cancer de l'estomac.
Arch. Physiol. Norm. Path., 1888, 1, 32 - 236. -
- I46 - MERISION J.C. - DIETRICH J.C. -
Hereditary addison's disease and multiple adenomatosis auto-immune aspects.
Ann. Int. Med., 1966, 64, 233 - 238. -
- I47 - MEYER F.C. - BALLARD H.C. - FRAIE B. - HARTOOK H.J. -
Peptic ulcer in familial polyendocrine disease.
J. Amer. Med. Ass., 1962, 179, 854 - 858. -
- I48 - MILHAUD G. - COURTRIC G. - TUBIANA M. -
Le cancer médullaire de la thyroïde et le syndrome d'hypercalcitoninémie.
Presse Méd., 1969, 77, 36, 2139 - 2142. -
- I49 - MITCHELL M.L. - BYRNE R.J. - SANCHEZ Y. - SAVIN C.T. -
Detection of growth hormone deficiency : the glucagon stimulation test.
New. Engl. J. Med., 1970, 10, 282, 539 - 541. -
- I50 - MOLDAVER M.P. - WARDI G.L. - RAKER W. -
Concomitance of multiple adenomas of the parathyroids and pancreatic islets with tumor of the pituitary : a syndrome with familial incidence.
Amer. J. Med. Sci., 1954, 228, 190 - 206. -
- I51 - MOLDAVER M. -
Multiple endocrine tumors and Zollinger Ellison syndrome in families one or two syndromes? A report of two new families
Métabolisme, 1962, 11, 153 - 166. -
- I52 - MORRISON A.B. - RICHMAN A.S. - WITTS J.P. -
The syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia in patients with or non insulin secreting islet cell tumor. A further case study and review of literature.
Arch. J. Med., 1962, 92, 119 - 127. -
- I53 - MOULLE P. -
Adénome du pancréas, diarrhée et hypokaliémie.
Presse Médicale, 1970, 78, 1799. -

- I54 - MURPHY R. - GOODS H.E. - MORALES H. - BILTON. -
Peptic ulceration with associated endocrine tumors.
Amer. J. Surg., 1960, 100, 764 - 778. -
- I55 - O'BRIEN D. -
Pheochromocytoma with endocrinopathy.
New Engl. J. Med., 1963, 268, 1365
- I56 - OGBURN P.L. - BLACK M.B. -
Primary hyperparathyroidism and papillary adenocarcinoma
of thyroid : report of four cases.
Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 1956, 31, 295 - 298. -
- I57 - NEBEZÁR R.A. - FOLLARD J.J. - EDMUNDS L.H. - MAC KAHN
J.E. -
Indications for selective celiac and superior mesenteric
angiography : experience with 128 cases.
Amer. J. Roentgenol., 1964, 92, 1100-1109. -
- I58 - PALOYAN E. - PALOYAN D. - HARPER P. -
Glucagon induced hypocalcemia.
Metabolism, 1967, 16, 35 - 39. -
- I59 - PALOYAN E. - LAWRENCE A.M. - STRAUSS F.H. - PALOYAN D.
HARPER P.V. - SMITH D. -
Alpha cell hyperplasia in calcific pancreatitis associated
with hyperparathyroidism.
J. A. er. Med. Ass., 1967, 200, 757 - 761. -
- I60 - PAUPE J. - SAINT MARTIN J. -
Les polyadénomatoses.
Gazette Med. de France, 1969, 76, 11, 2225 - 2230. -
- I61 - PEPPER D. -
Islet cell tumor of the pancreas associated with peptic
ulceration. Lancet, 1959, 1, 123 - 124. -
- I62 - PEYROT J.C. - HONCCAY B.A. - LUJAN M.A. -
Total pancreatectomy in lizards. Effects of several hor-
mones. Endocr. 1965, 76, 989 - 993. -
- I63 - POTCHEN E.J. - WILSON R.E. - DEALY J.B. -
External parathyroid scanning with SE 75 selenomethionine.
Ann. Surg., 1965, 162, 492 - 504. -
- I64 - POTTER J.F. - FABESIN J.S.I. -
Intractable peptic ulceration associated with islet cell
carcinoma of the pancreas (Zollinger-Ellison syndrome) and
with endocrine adenomatosis.
Ann. Surg., 1961, 154, 865 - 894. -

- I65 - PRIEST W.H. - ALEXANDER M.K. -
Islet cell tumor of the pancreas with peptic ulceration,
diarrhea and hypokaliemia.
Lancet, 1957, 2, 1145 - 1147. -
- I66 - PUTELAT R. - GIBBANE F. - FERRY C. - GAROHER C. et
OLIVIER C. -
Association d'une hyperthyroïdie à un adénome langerhan-
sien. Considérations physiopathologiques.
Ann. Endocr., 1966, 27, 804 - 815. -
- I67 - RECONDO de J. -
Syndromes apparentés aux phacomatoses.
Rev. Prat., 1970, 28, 4463 - 4481. -
- I68 - REIDIG O.R. -
Polyendocrine adenomatosis with the Zollinger Ellison syn-
drome. Successful treatment by total gastrectomy with a
Laurence pouch.
Amer. Surg. 1965, 31, 695 - 699. -
- I69 - RENWICK S.B. -
Pluriglandular syndrome with hyperparathyroidism and Zol-
linger-Ellison syndrome.
Proc. Roy. Soc. Med., 1968, 61, 87. -
- I70 - ROBIN B. -
Le syndrome de Zollinger-Ellison.
Concours Médical, 1966, 88, 14, 2367 - 2372. -
- I71 - ROGERS N.H. - WOOLNER I.B. - JOHNS S.H. - SPRAGUES R.G.
Multiple parathyroid adenomas associated with islet cell
tumors of the pancreas. Report of two cases with necropsy
finding.
Med. Clin. N. Amer., 1949, 33, 1141 - 1156. -
- I72 - ROSEN V.J. - CASTANERA T.J. -
Islet cell tumors of the pancreas in the irradiated and
non irradiated rats.
Lab. Invest., 1961, 10, 608 - 616. -
- I73 - ROSENTHAL D.B. - WILLIS R.A. -
Association of chromaffin tumors with neurofibromatosis.
J. Path. Bact., 1956, 62, 599 - 603. -
- I74 - ROCHER P.E. - DRESSLER A. -
Familiäre erkrankung innersekretorischer drüsen kombiniert
mit ulcuskrankheit.
Schweiz Med. Wschr. 1939, 20, 985 - 990. -

- I75 - ROTH J.L. - VILLARDELL F. -
Pituitary adenoma and peptic ulcer disease.
Gastroenterology, 1960, 39, 558 - 565. -
- I76 - RUDOLF L.E. - DANFORTH G.F. - MOORE J.D. -
Intractable peptic ulcer and endocrine adenomas with pituitary amphophilic hyperplasia. A reinterpretation of the Zollinger-Ellison syndrome.
Surgery, 1960, 48, 170 - 184. -
- I77 - RUPPERT R.D. - BUERGER L.F. - CHANG C.W.L. -
Pheochromocytoma, neurofibromatosis and thyroid carcinoma
Metabolism, 1966, 15, 537 - 541. -
- I78 - RUSKIN T.W. - CRIGLER J.F. - COUSKEN P. -
A case of polyendocrinopathy with pituitary adenoma
Clin. Res., 1968, 16, 250. -
- I79 - SAINT E.G. - FINLAY-JONES E. - STEWART H.H. -
Familial endocrine adenomatosis with ulcerogenic tumor of the pancreas.
Aust. Ann. Med., 1961, 10, 308 - 316. -
- I80 - CATRIT H.F. - STITT H. - ROSENER W. -
Angiography of parathyroid adenoma in aderrant gland.
New Engl. J. Med., 1970, 282, 209 - 211. -
- I81 - SANDERS HG. - SCHIMMEL HM. -
Gastrin.
Am. J. Med. 1970. 49. 380 - 394. -
- I82 - SAPIRA J.D. - ALTMAN M. - VANDYCK K. - SHAPIRO A.P. -
Bilateral adrenal pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma.
New Engl. J. Med., 1965, 273, 140 - 143. -
- I83 - CAROSI G. - DOL R.P. -
Familial occurrence of parathyroid adenomas, pheochromocytoma and medullary carcinoma of the thyroid with amyloid stroma (Sipple's syndrome).
Ann. Int. Med., 1968, 68, 8, 1305 - 1309 -
- I84 - SCHIMKE R.N. - HARTMANN W.H. - PRONT T.E. - RIFOLIN D.L.
Syndrome of bilateral pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma and multiple neuromas. A possible regulatory defect in the differentiation of chromaffin.
New Engl. J. Med., 1968, 279, 1 - 7. -
- I85 - SCIAN L.F. - WESTERMAN J.D. - VERDECCA A.S. - HILTON J
Adrenocortical and medullary effects of glucagon.
Amer. J. Physiol., 1960, 199, 867 - 870. -

- I86 - SCHLEEGER S.A. - LEMAY M. - VERMER P. -
Upper gastrointestinal tract alterations in adenomatosis of
the endocrine glands.
Radiology, 1960, 75, 517 - 530. -
- I87 - SCHMID J.R. - LABBART A. - ROSSIER P.H. -
Relation ship multiple endocrine adenomas to the syndrome
of ulcerogenic islet cell adenomas (Zollinger-Ellison).
Occurrence of both syndromes in our family.
Amer. J. Med., 1961, 31, 345 - 353. -
- I88 - SCHMID M. - WENZL H. - LUEHLINGER E. -
Betazell Adenoma des Pankreas mit Hypoglykämie, kombiniert
mit multiplen Karzinoid Tumoren des Ileum.
Schweiz Med. Wschr., 1963, 93, 444 - 446. -
- I89 - SELDINGER S.I. -
Localization of parathyroid adenomata by arteriography.
Acta Radiol. (Stockh.) 1954, 42, 353 - 366. -
- I90 - SHELburne S.A. - MAC LAUGHIN W. -
Coincidental adenomas of islet cells, parathyroid gland
and pituitary gland.
J. Clin. Endocr., 1945, 5, 232 - 254. -
- I91 - SHEPS S.G. - HATER F.T. -
Tests in diagnosis of pheochromocytoma.
J.A. Med. Assoc., 1968, 205, 895 - 899. -
- I92 - SIPPLE J.H. -
Association of pheochromocytoma with carcinoma of the thy-
roid. Amer. J. Med., 1961, 31, 163 - 166. -
- I93 - SOUTHERN A.L. -
Functioning metastatic bronchial carcinoid with elevated
levels of serotonin and pituitary adenoma.
J. Clin. Endocr., 1960, 20, 298 - 305. -
- I94 - STEEN T.R. -
Hypertension during operation due to unsuspected pheochro-
mocytoma associated with neurofibromatosis.
Anesthesia, 1957, 12, 80 - 85. -
- I95 - STEINER A.L. - GOODMAN A.D. - POWER S. -
Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thy-
roid carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing's disease:
multiple endocrine neoplasia.
Medecine, 1968, 47, 374 - 410. -

- I96 - STROTT C.A. -
Laboratory tests in the diagnosis of hyperparathyroidism
in hypercalcemic patients.
Ann. Intern. Med., 1968, 68, 188 - 203. -
- I97 - SUMMERSKILL W.H. - CODE C.F. - HALLENBECK G.A. -
PRIESTLY J.T. -
Intractable peptic ulcer in hereditary endocrine ulcer dis-
ease : gastrin content of endocrine tissues.
Proc. Mayo Clin., 1961, 36, 611 - 617. -
- I98 - SYMPOSIUM -
Adenomas of endocrine glands and peptic ulcer.
Gastroenterology, 1960, 39, 541 - 571. -
- I99 - CZEPLAKI F. and Coll. -
Polyadenomatosis associated with ovarian hilus cell tumor
(hormonal and electron microscopic studies).
Orv. Hetil. 1968, 109, 2431 - 2433. -
- 200 - TALANTOV. -
A case of polyglandular adenomatosis of the endocrine sys-
tem. Probl. Endokr. Gormonoter, 1965, 11, 53 - 55. -
- 201 - TANURA P. - LAWRENCE L. -
Multiple tumors of the sympathetic system. Report of a case
of malignant schwannoma with malignant pheochromocytoma.
Cancer, 1966, 9, 293 - 299. -
- 202 - TASHJIAN A.H. - PELVIN K.E.W. -
Medullary carcinoma of the thyroid (thyrocalcitonin in
plasma and tumor.
New Engl. J. Med., 1968, 279, 279 - 284. -
- 203 - TELLING N. - SHIBBY E.G. -
Islet tumors of the pancreas with intractable diarrhea.
Gut., 1962, 2, 12 - 17. -
- 204 - TERRIS G. -
Les frontières du syndrome de Zollinger-Ellison.
Gaz. Méd. de France, 1969, 76, 5337 - 5341. -
- 205 - THOMAS R.L. and Coll. -
The demonstration of an insulin and gastrin producing pan-
creatic tumor by angiography and pancreatic scanning.
Amer. J. Roentgenol., 1968, 104, 646 - 651. -
- 206 - TIBALDECHI C. and Coll.-
Polyendocrine syndrome associated with sellar endostasis.
Minerva Chir., 1969, 24, 451 - 458. -

- 207 - TRUDEAU W.L. - IAC GUIGAN J.E. -
Effects of calcium on serum gastrin in the Zollinger-Elli-
son syndrome.
New Engl. J. Med., 1969, 281, 862 - 866. -
- 208 - UNDERDAHL L.O. - WOOLNER L.B. - BLACK B.H. -
Multiple endocrine adenomas. Report of 8 cases in which
parathyroids, pituitary and pancreatic islets were involved
J. Clin. Endocr., 1953, 13, 20 - 47. -
- 209 - UNDERWOOD L.E. - JACOB N.H. -
Familial endocrine adenomatosis. A family with hyperinsu-
linism as the predominate manifestation.
Amer. J. Dis. Child., 1963, 106, 218 - 223. -
- 210 - UNGER R.H. - LOCHNER J. - EISENTRANT A.F. -
Glucagon producing tumors of the islets of langherhans.
J. Clin. Invest., 1963, 42, 987 - 988. -
- 211 - URBANSKI F.X. -
Medullary thyroid carcinoma parathyroid adenoma and bilate-
ral pheochromocytoma.
J. Chron. Dis., 1967, 20, 627 - 636. -
- 212 - VANCE J.E. and Coll.-
Hypersecretion of insulin, glucagon and gastrin in a kindred
with multiple adenomatosis.
Diabets, 1968, 17, 299. -
- 213 - VANCE J.E. - STOLL R.W. - KITABCHI A.E. - WILLIAMS R.Y.
WOODS F.C. -
Nesidioblastosis in familial endocrine adenomatosis.
J. Amer. Med. Ass., 1969, 207, 9, 1679 - 1682. -
- 214 - VERNER J.V. - MORRISON A.B. -
Islet cell tumor and a syndrome of refractory diarrhea and
hypokalemia.
Amer. J. Med., 1958, 25, 374 - 380. -
- 215 - VICHTOLOVA T.K. -
A rare case of adenomas of 4 endocrine glands
Probl. Endokr. Gormoneter., 1963, 9, 105 - 107. -
- 215 bis - VIDAL J. - PAGES A. - MICHEL FB. - BALDET P. -
Le cancer bronchique à petites cellules s'intègre dans la pa-
thologie générale.
Marseille Med., 1970, 107, 699 - 710. -
- 216 - WARREN S. - GROZDEV L. - GATES O. -
Radiation induced adrenal medullary tumors in the rat.

- Arch. Path. 1966, 82, 115 - 118. -
- 217 - WEICHERT R.F. - REED R. - GRECH O. -
Carcinoid islet cell tumors of the duodenum.
Ann. Surg., 1967, 165, 660 - 669. -
- 218 - WEICHERT R.F. -
The neural ectodermic origin of the peptide secreting endocrine glands. A unifying concept for the etiology of multiple endocrine adenomatosis and the inappropriate secretion of peptide hormone by non endocrine tumors.
Amer. J. Med., 1970, 49, 2, 232 - 241. -
- 219 - WERNER P. -
Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands.
Amer. J. Med., 1954, 16, 363 - 371. -
- 220 - WERNER P. -
Endocrine adenomatosis and peptic ulcer in large kindred. Inherited multiple tumors and mosaic pleiotropism in man.
Amer. J. Med., 1963, 35, 205 - 212. -
- 221 - WERNER P. -
Diagnosis of polyadenomatosis of endocrine glands.
Radiol. Clin. N. Amer., 1967, 5, 349 - 354. -
- 222 - WEISS L. - INGRAM M. -
Adenomatoid bronchial tumors.
Cancer, 1961, 14, 161 - 178. -
- 223 - WIEDERANDERS R.E. - CLASSEN K.L. -
Endocrine associated peptic ulcer.
Amer. J. Surg., 1963, 106, 70 - 81. -
- 224 - WILLIAMS E.D. - CELESTIN L.R. -
The association of bronchial carcinoid and pluriglandular adenomatosis.
Thorax, 1962, 17, 120 - 127. -
- 225 - WILLIAMS E.D. - BROWN C.L. - DEBACH I. -
Pathological and clinical findings in series of 67 cases of medullary carcinoma of thyroid.
J. Clin. Path., 1968, 19, 103 - 113. -
- 226 - ZOLLINGER R.F. - ELLISON E.H. -
Primary peptic ulceration of the jejunum associated with islet cell tumors of pancreas.
Ann. Surg., 1955, 142, 709 - 728. -

227 - ZOLLINGER R.M. - CRAIG T.V. -
Endocrine tumors and peptic ulcer.
Amer. J. Med., 1960, 29, 761 - 768. -

228 - ZOLLINGER R.M. - GRANT G.N. -
Ulcerogenic tumors of pancreas.
J. Amer. Med. Ass., 1968, 204, 361 - 365. -

---:---:---:---:---:---:---:---

